INFORME SEMANAL DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°005

BUSCA REALIZADA ENTRE 25 DE SETEMBRO E 1° DE OUTUBRO DE 2020

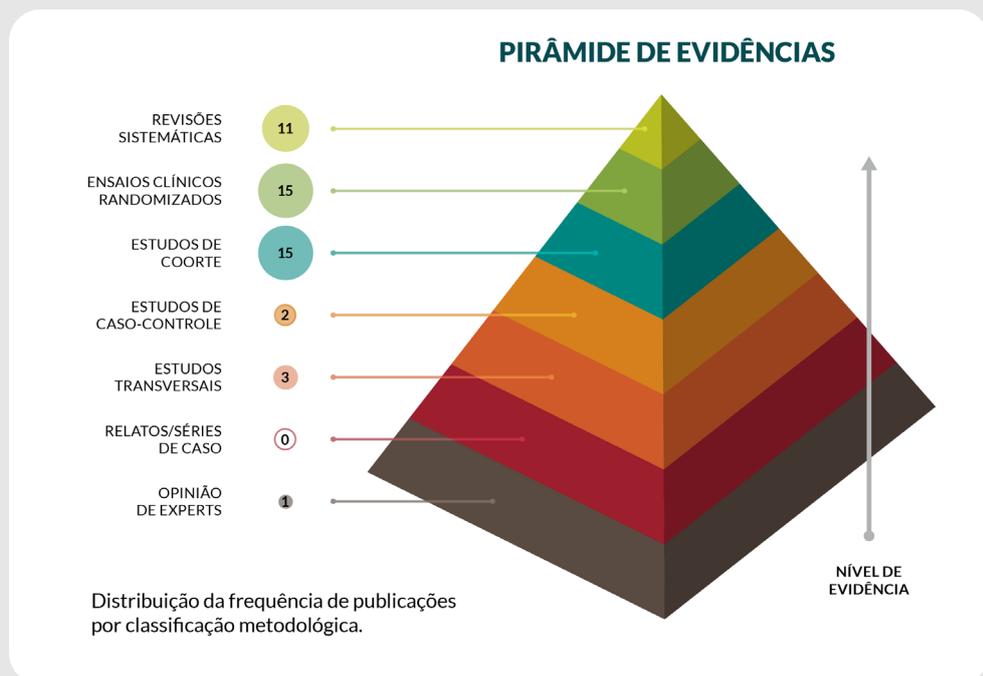
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Semanal de Evidências é uma continuidade do Informe Diário de Evidências, produção do Ministério da Saúde, com o objetivo de acompanhar e relatar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. De modo similar, para esse novo formato, será mantida a realização diária de buscas estruturadas em bases de dados biomédicas. No entanto, os resultados seguem reunidos semanalmente, no intuito de apresentar a informação de modo mais integrado. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica, que tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 47 ARTIGOS E 26 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

Vacina Ad26.COV2.S 4
Ensaio clínico randomizado

Vacina mRNA-1273 5
Ensaio clínico não randomizado

Vacinas 6
Documento institucional

25-hidroxivitamina D 7
Estudo transversal

99mTc-MDP 8
Ensaio clínico randomizado

Azitromicina, Cloroquina, Hidroxicloroquina 9
Coorte retrospectiva

Colchicina 10
Ensaio clínico randomizado

Corticosteroides 11
Revisão sistemática com metanálise

Corticosteroides 12
Coorte retrospectiva

Corticosteroides (Dexametasona e Metilprednisolona) 13
Coorte retrospectiva

Corticosteroides inalatórios 14
Coorte prospectiva

Famotidina 15
Revisão sistemática com metanálise

Famotidina 15
Coorte retrospectiva

Favipiravir 16
Revisão sistemática com metanálise

Hidroxicloroquina 17
Revisão sistemática com metanálise

Hidroxicloroquina 18
Revisão sistemática com metanálise

Hidroxicloroquina 19
Ensaio clínico randomizado

Hidroxicloroquina 21
Ensaio clínico randomizado

Hidroxicloroquina 22
Ensaio clínico randomizado

Hidroxicloroquina 23
Coorte prospectiva

Hidroxicloroquina 24
Coorte retrospectiva

Hidroxicloroquina e Azitromicina 25
Revisão sistemática rápida

Hidroxicloroquina e Azitromicina 26
Coorte retrospectiva

Hidroxicloroquina e Cloroquina 27
Coorte retrospectiva

Ibuprofeno e Paracetamol 28
Coorte retrospectiva

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) 29
Revisão sistemática com metanálise

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e heparina 30
Coorte retrospectiva

Interferon kappa, TFF2 ... 30
Ensaio clínico randomizado

interferon supercomposto recombinante (rSIFN-co) ... 31
Ensaio clínico randomizado

Ivermectina ... 32
Ensaio clínico randomizado

Ivermectina ... 33
Coorte retrospectiva

Ivermectina, Doxiciclina, Hidroxicloroquina e Azitromicina ... 34
Ensaio clínico randomizado

Metformina ... 35
Estudo de caso-controle

Metilprednisolona ... 36
Ensaio clínico randomizado

Ribarivina, Lopinavir/Ritonavir, Interferon-alpha ... 37
Ensaio clínico randomizado

Sitagliptina ... 38
Estudo de caso-controle

Solução salina eletrolisada ... 39
Ensaio clínico randomizado

Terapia anticoagulante (Enoxaparina) ... 40
Ensaio clínico randomizado

Terapia anticoagulante (Heparina de baixo peso molecular) ... 41
Estudo transversal

Terapia anticoagulante (Heparina de baixo peso molecular, Heparina não fracionada, Fondaparinux) ... 42
Revisão sistemática

Terapia anticoagulante (Heparina), corticosteróides ... 43
Estudo transversal

Tocilizumabe ... 44
Coorte retrospectiva

Vários medicamentos (Arbidol, Hidroxicloroquina, Cloroquina, Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir, Danoprevir, Ritonavir, Corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, Siltuximabe, Tocilizumabe E Meplazumabe) ... 45
Revisão sistemática

Vários medicamentos (Esteroides, Remdesivir, Plasma Convalescente, Hidroxicloroquina, Lopinavir, Ritonavir, Tocilizumabe E Ivermectina) ... 46
Revisão sistemática rápida

Vários medicamentos (Hidroxicloroquina , Cloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Arbidol, Remdesivir, Imunoglobulina, plasma convalescente) ... 47
Revisão sistemática com metanálise

Vários medicamentos (Hidroxicloroquina, Cloroquina, Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Cobicistate, Remdesevir, Azitromicina) ... 48
Coorte retrospectiva

Vitamina C e Vitamina D ... 49
Coorte prospectiva

Referências ... 50

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na Base ClinicalTrials.gov ... 54

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp ... 58

VACINA AD26.COV2.S

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *HOLANDA, BÉLGICA, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se do relato preliminar de um estudo clínico multicêntrico de fase 1/2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina Ad26.COV2.S (vetor baseado em adenovírus 26, não replicante, que expressa a proteína pico de fusão (S) do SARS-CoV-2). Esta vacina está em desenvolvimento pela farmacêutica Janssen, e o ensaio foi registrado na plataforma clinicaltrials.gov, sob n.º NCT04436276. Para isso, o Ad26. COV2.S foi administrado nas doses de 5 x 1010 ou 1 x 1011 partículas virais (vp) por vacinação, seja como dose única, ou como esquema de duas doses espaçadas por 56 dias, em adultos saudáveis divididos em três coortes (de 18–55 anos: coorte 1a e 1b, *n* = 402; e idosos saudáveis com mais de 65 anos: coorte 3; *n* = 394). Neste relatório, estão reportadas as análises provisórias após a administração da primeira dose, os dados de segurança, com cegamento, das coortes 1a, 1b e 3, e dados de imunogenicidade, sem cegamento, das coortes 1a e 3. Quanto à segurança, nas coortes 1 e 3, eventos adversos (EA) locais foram observados em 58% e 27% dos participantes, respectivamente, e os EA sistêmicos foram relatados em 64% e 36% dos participantes, respectivamente. Houve febre nas coortes 1 e 3 19% (5% grau 3) e 4% (0% grau 3) respectivamente, sendo em sua maioria episódios leves ou moderados, resolvidos entre 1 a 2 dias após a vacinação. O EA mais frequente foi dor no local da injeção, e os EA sistêmicos com queixas mais frequentes foram fadiga, cefaleia e mialgia. Após uma dose única, a taxa de soroconversão (concentração inibitória de 50% – IC 50) foi de 92% no dia 29 após a imunização na coorte 1a, com títulos geométricos médios (GMTs) de 214 (IC 95%: 177; 259), e 92% com GMTs de 243 (IC 95%: 200; 295) para a dose de 5 x 1010 e 1 x 1011 vp, respectivamente. Um perfil de imunogenicidade semelhante foi observado nos primeiros 15 participantes da coorte 3, na qual houve 100% de soroconversão, com GMTs de 196 (IC 95%: 69; 560), e 83% de soroconversão com GMTs de 127 (IC 95%: < 58; 327] nas doses de 5 x 1010 ou 1 x 1011 vp, respectivamente. A soroconversão para anticorpos S foi observada em 99% dos participantes da coorte 1a, com GMTs de 528 (IC 95%: 442; 630), e GMTs de 695 (IC 95%: 596; 810) para as doses 5x1010 ou 1x1011 vp, respectivamente, e em 100% da coorte 3 com GMTs de 507 (IC de 95%: 181; 1418), e 248 (IC de 95%: 122; 506), nas doses 5x1010 ou 1 x 1011 vp, respectivamente. No 14º dia após a imunização, as respostas de células TCD4+ específicas, produtoras de citocina Th1, foram medidas em 80% e 83% de um subconjunto de participantes na coorte 1a e 3, respectivamente, com nenhuma ou muito baixas respostas Th2, indicativas de um fenótipo distorcido em Th1 em ambas as coortes. As respostas das células TCD8 + também foram robustas nas coortes 1a e 3, para ambas as doses. Os autores concluem que o perfil de segurança e imunogenicidade após dose única dão suporte para o desenvolvimento clínico adicional de Ad26.COV2.S em dose de 5 x 1010 vp, como uma vacina potencialmente protetora contra a COVID-19.[1]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos em bloco por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Recipientes de drogas numerados de forma sequencial com aparência idêntica (baixo risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamentos realizados, sendo improvável a quebra do sigilo (baixo risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que ele tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados, de interesse da revisão, foram adequadamente reportados (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: para a avaliação da imunogenicidade não houve cegamento dos dados (alto risco de viés). Cabe ressaltar que este estudo está em pré-impressão, portanto, ainda não foi aprovado para publicação em revista revisada por pares

VACINA MRNA-1273

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores apresentam os dados preliminares de segurança e imunogenicidade de uma vacina de RNA mensageiro, a mRNA-1273 (Moderna Therapeutics, EUA), obtidos a partir de um ensaio clínico de fase 1, aberto, de escalonamento de dose. Este ensaio clínico foi realizado inicialmente com participantes com idades entre 18 e 55 anos, onde foram avaliadas doses de 25 µg, 100 µg e 250 µg da vacina mRNA-1273. Posteriormente, o estudo foi expandido para permitir a inclusão de 40 novos participantes, com 56 anos de idade ou mais. Em seguida, estes indivíduos foram estratificados em 2 grupos, de acordo com a idade (56 a 70 anos, ou ≥ 71 anos), e designados sequencialmente para receberem duas doses de 25 µg ou de 100 µg de vacina, administradas com intervalo de 28 dias. Como resultados, os autores informaram que os eventos adversos observados foram predominantemente leves ou moderados em relação à gravidade, e mais frequentemente incluíram fadiga, calafrios, dor de cabeça, mialgia e dor no local da injeção. Esses eventos adversos foram dependentes da dose, sendo mais comuns após a segunda imunização. Em relação à imunogenicidade, foi informado que as respostas de ligação do anticorpo aumentaram rapidamente após a primeira imunização. No dia 57, entre os participantes que receberam a dose de 25 µg, o título médio geométrico do anti-S-2P (GMT) foi de 323.945, no grupo de 56 a 70 anos, e de 1.128.391 nos participantes com 71 anos ou mais. Entre os indivíduos que receberam a dose de 100 µg, o GMT nos dois subgrupos de idade foi de 1.183.066 e 3.638.522, respectivamente. Após a segunda imunização, a atividade neutralizante do soro foi detectada em todos os participantes por diferentes métodos analíticos. As respostas dos anticorpos de ligação e neutralização parecem ser semelhantes às previamente relatadas em pessoas que receberam a vacina nas faixas etárias de 18 e 55 anos, e estavam acima da mediana de um painel de controles que doaram soro convalescente. A vacina desencadeou uma forte resposta de citocinas CD4 envolvendo células T auxiliares do tipo 1. Como conclusão, os autores informaram que

neste pequeno estudo, envolvendo adultos mais velhos, os eventos adversos associados à vacina mRNA-1273 foram principalmente leves ou moderados. A dose de 100 µg induziu títulos de anticorpos neutralizantes e de ligação mais altos do que a vacina de 25 µg, o que apoia o uso da dose mais alta em ensaio clínico de fase 3.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 7 de 9 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: falta de um grupo controle, pequeno número de participantes e diversidade étnica limitada. Em adição, foi informado que a triagem de evidências de infecção prévia ou atual por SARS-CoV-2 não foi realizada; não fica claro se tal fato pôde ter interferido nos resultados de imunogenicidade observados. Além disso, no momento da elaboração deste artigo, a durabilidade de longo prazo da imunogenicidade não pôde ser avaliada. Há de se considerar que a presença de doenças crônicas (por exemplo, diabetes) e debilidade, podem ser melhores preditores de respostas imunológicas fracas do que apenas a idade. Por fim, trata-se de um estudo preliminar, portanto recomenda-se que tais resultados sejam interpretados em conjunto com os resultados de outros ensaios clínicos já realizados com esta vacina.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, feita em 23 de setembro de 2020, a OMS reporta que há 40 vacinas em fase clínica (10 em fase 3) e 151 em fase pré-clínica, 191 candidatas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina inativada da chinesa Sinovac; vacina inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina ChAdOx1-S da University of Oxford/AstraZeneca; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de proteína recombinante adjuvante (RBDDimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina RBD (produção por baculovirus) da Sanofi

Pasteur/GSK; vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS; vacina de domínio RBD-HBsAG da SpyBiotech/ Serum Institute, India. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina Ad5-nCoV do Intituto de Biotecnologia da Academia Militar de Ciências Médicas, do Exército de Libertação Popular, China; vacina ocral A5 adjuvante da Vaxart; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/ NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacinas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina com peptídeos HLA-DR do hospital universitário de Tuebingen; vacina RBD para proteína S1 da COVAXX; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; vacina intranasal baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) para gripe da Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/ Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

25-HIDROXIVITAMINA D

ESTUDO TRANSVERSAL \ *IRÃ*

este estudo transversal, os autores avaliaram a associação entre os valores séricos de 25-hidroxivitamina (OH) D e os resultados clínicos adversos, parâmetros de função imunológica e mortalidade por COVID-19. Os dados hospitalares de 235 pacientes infectados com a COVID-19 foram analisados. Com base nos critérios do centro de controle de doenças dos EUA, 74% dos participantes tinham infecção grave por SARS-COV-2. A média de idade foi de 58,72 (± 15,22) anos, sendo 37,4% pacientes com mais de 65 anos. Homens corresponderam a 61,3% do total de pacientes. Um ponto de corte igual ou superior a 30 ng/mL de 25 (OH) D foi utilizado como definição de suficiência de vitamina D. No total, 67,2% dos pacientes tinham concentração inferior a 30 ng/mL de 25 (OH) D. A suficiência de vitamina D foi associada a um menor risco estatisticamente significativo de inconsciência e hipóxia, definido por níveis de saturação de oxigênio no sangue arterial abaixo de 90%. A avaliação da mortalidade revelou que ninguém com menos de 40 anos morreu em decorrência da COVID-19. No entanto, 16,3% dos pacientes com 40 anos ou mais faleceram devido a esta doença. Dos 206 pacientes com 40 anos ou mais, 20% tinham concentração sanguínea de 25 (OH) D menor que 30 ng/mL, enquanto apenas 9,7% dos que morreram tinham concentração ≥ 30 ng/mL ($p = 0,04$). Além

disso, apenas 6,3% dos pacientes com mais de 40 anos morreram com uma concentração sanguínea de 40 ng/mL ou superior. Houve associação significativa entre a suficiência de vitamina D (p = 0,01) e menor IMC (p = 0,02), com diminuição da gravidade da doença. Os autores concluíram que há uma associação independente entre a suficiência de vitamina D e diminuição do risco de resultados clínicos adversos da COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 7 de 8 critérios foram contemplados. Alguns fatores de confusão foram identificados e avaliados, no entanto não houve avaliação do impacto do tabagismo ou do status socioeconômico dos pacientes em relação à gravidade da COVID-19. Nem todos os pacientes incluídos no estudo tiveram diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR. Os autores citam também que não podem explicar a relação de causa e efeito da suficiência de vitamina D e o risco reduzido de gravidade da doença, devido à natureza do tipo do estudo.

99MTC-MDP

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um estudo piloto, randomizado, controlado, para avaliar a eficácia do 99mTc-metileno difosfonato (99mTc-MDP) no tratamento terapêutico da COVID-19. O 99mTc- MDP é um inibidor altamente ativo da resposta à inflamação e infiltração de macrófagos, e é uma terapia medicamentosa comum em doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, sem efeitos adversos significativos no uso clínico. O estudo está registrado na base de dados chinesa de ensaios clínicos sob nº ChiCTR2000029431. Assim, um total de 21 pacientes com quadros leves de COVID-19 foram inscritos, de fevereiro a março de 2020, e designados em uma proporção de 1:1 (grupo controle (11 pacientes) e 99mTc-MDP (10 pacientes)). Os pacientes do grupo controle receberam tratamento de rotina (não houve descrição do tratamento), e os pacientes designados para o grupo 99mTc-MDP receberam uma combinação de tratamento de rotina e administração de injeção de 99mTc-MDP (5mL/dia). Os participantes em ambos os grupos foram tratados por 7 dias, e o desfecho primário analisado foi alteração radiológica pulmonar durante o acompanhamento de 7 dias. As características demográficas foram semelhantes nos dois grupos, entretanto os pacientes no grupo controle eram mais velhos do que os do grupo 99mTc-MDP (idade mediana, 62 anos *vs.* 57 anos), haviam menos mulheres no grupo controle do que na intervenção (55% *vs.* 60%). Os autores reportam que desde a consulta inicial até o dia 7, 8 (80%) de 10 pacientes leves no grupo 99mTc-MDP tiveram melhora pulmonar radiológica significativa e declínio na infiltração inflamatória, enquanto apenas 1 (9,1%) de 11 pacientes no grupo controle apresentou melhora radiológica do pulmão. Nenhum dos pacientes no grupo 99mTc-MDP teve progressão da doença de leve para grave, nem houve tempestade de citocinas inflamatórias, enquanto que 2 pacientes leves (18,2%) no grupo controle progrediram para uma condição grave da doença. Na avaliação dos dias 7 a 14, o número de pacientes com melhora radiológica no grupo 99mTc-MDP permaneceu constante, e houve apenas 1 caso de melhora consistente adicional (22%) no grupo controle. Os autores concluem que o 99mTc-MDP apresentou

efeito inibitório efetivo na progressão da doença inflamatória nos casos de COVID-19, podendo acelerar a regressão da inflamação pulmonar em um curto período durante o tratamento.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés incerto. 1. Geração da sequência aleatória: os autores mencionam que os pacientes foram randomizados por sistema baseado em web, porém não explicam como (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: O estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: O estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados, que eram de interesse da revisão, foram reportados (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés inexistente). Este estudo ainda não foi avaliado por pares.

AZITROMICINA, CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *GANA*

O objetivo deste estudo foi avaliar as características clínicas, o regime de tratamento e a duração da hospitalização de pacientes com a COVID-19 em Gana. Foram revisados os prontuários de 307 pacientes com a doença atendidos em centros médicos na região de Greater Accra, para caracterização demográfica, avaliação dos sintomas clínicos, do regime de tratamento e tempo de hospitalização. As médias de idade e temperatura dos pacientes foram 37,9 anos e 36,3°C. 85,7% dos casos revisados foram assintomáticos. Para os que apresentavam sintomas, os principais foram: tosse (50%), febre (29,6%), cefaleia (27,3%) e dor de garganta (22,7%). Comorbidades estavam presentes em 25,1% dos pacientes, sendo as mais comuns: hipertensão (71,4%), asma (7,8%) e diabetes (6,5%). A duração média de internação foi de 13,8 dias, sendo que pacientes tratados com azitromicina + cloroquina (AZ + CQ) permaneceram em média 10,4 dias internados, contra a média de 11,0 dias observada nos pacientes que receberam apenas hidroxicloroquina (HCQ) (Valor $F (4, 239) = 19.74$, $p < 0.001$). Houve maior duração da hospitalização entre pacientes que receberam apenas AZ em comparação com pacientes que receberam AZ + CQ (3,24 ± 1,10 dias, $p = 0,037$), e um maior tempo de permanência no hospital entre os pacientes que receberam apenas AZ em comparação com os pacientes que receberam AZ + HCQ (2,10 ± 0,55 dias, $p < 0,002$). Não houve diferença significativa entre a duração da hospitalização dos pacientes que receberam AZ + HCQ em comparação com AZ + CQ (1,14 ± 1,18 dias, $p = 1.000$) ou apenas HCQ em comparação com AZ + CQ (0,63 ± 2,05 dias, $p = 1.000$). O tempo de internação dos pacientes que receberam apenas AZ foi 2,7 dias maior do que dos pacientes que receberam AZ + CQ ou apenas HCQ (IC 95% 0,44, 4,93; $p = 0,019$). Segundo os autores, o uso de AZ + CQ ou apenas HCQ encurtou o tempo de hospitalização de pacientes com a COVID-19, e ambas as estratégias devem ser consideradas para tratamento da doença em Gana.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 5 de 11 critérios, sendo que 2 não se aplicam porque o estudo não possui grupo controle. A maioria dos participantes eram assintomáticos para COVID-19 (85,7%) e o restante apresentava sintomas leves a moderados. Apesar da caracterização demográfica dos pacientes, não são apresentados os esquemas terapêuticos de forma detalhada. Não há informações sobre o início dos sintomas, duração do tratamento farmacológico, além da concentração de cada um dos fármacos administrados. Alguns fatores de confusão são identificados pelos autores, como gênero e idade, e são usadas abordagens estatísticas que podem minimizar os impactos desses fatores. Não são descritos de forma detalhada os desfechos considerados para a alta hospitalar.

COLCHICINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *IRÃ*

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, aberto, randomizado e duplo-cego, desenhado para avaliar o efeito do anti-inflamatório colchicina na evolução dos sintomas, tempo de internação e morbimortalidade de pacientes com a COVID-19. Para isso, 100 pacientes hospitalizados com a doença foram randomizados em uma alocação 1:1 para tratamento médico padrão (hidroxicloroquina) ou colchicina em conjunto com o cuidado padrão. O estudo foi realizado no hospital Imam Reza da cidade de Ardabil, Irã, e está registrado na plataforma iraniana de ensaios clínicos sob n.º IRCT20200418047126N1. O grupo intervenção recebeu 1 mg de colchicina 1x/d em conjunto com a hidroxicloroquina (dosagem não mencionada) por 6 dias. Os desfechos primários avaliados foram: duração da hospitalização; sintomas e comorbidades. Os desfechos secundários foram examinados 2 semanas após a alta e incluíram: mortalidade e morbidade, readmissão hospitalar e sintomas. Assim, os autores reportam que não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à idade e sexo, sendo 59 (59%) mulheres e a idade mediana foi de 56 anos. A comparação entre os dois grupos mostrou diferença significativa apenas no tempo de internação (6,28 dias no grupo colchicina e 8,12 dias no grupo controle, p = 0,001) e os dois grupos não diferiram em termos de comorbidades e marcadores plasmáticos como AST, ALT ou contagem de células sanguíneas. Embora a dispneia tenha melhorado mais rapidamente no grupo da colchicina (6% dos pacientes) do que no grupo controle (12% dos pacientes), a diferença não foi significativa (p = 0,295). Quanto aos desfechos secundários, os autores reportam que não houve diferença durante o acompanhamento pós-alta, exceto para a duração da febre, que ocorreu em 1 (2%) paciente no grupo colchicina e em 11 (22%) pacientes no grupo controle (p = 0,02). Os autores concluem que a colchicina pode ser eficaz na redução dos sintomas sistêmicos da COVID-19 ao inibir biomarcadores inflamatórios.[7]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA	De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés alto. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados, de interesse da revisão, foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés). Este estudo ainda não foi avaliado por pares.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CHINA*

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que objetivou avaliar a eficácia e a segurança da corticoterapia em pacientes com a COVID-19. Para isso, as bases de dados PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang e China Science and Technology Journal (VIP) foram pesquisadas, incluindo-se estudos até 30 de julho. Os dados sobre melhora clínica, mortalidade, tempo de eliminação do vírus, eventos adversos (EAs), utilização de ventilação mecânica, tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e internação hospitalar foram extraídos por dois autores independentemente. Assim, após triagem e leitura, foram incluídos onze estudos de coorte (grupo corticosteroide *vs.* grupo controle), dois estudos de coorte retrospectivos (sem grupo controle) e sete relatos de caso, com um total de 2.840 pacientes. Em comparação com os tratamentos de controle, a corticoterapia foi associada à m e l h o r recuperação clínica (RR = 1,30, IC 95%: 0,98–1,72) e um tempo significativamente reduzido de internação na UTI (RR =-6,50; IC 95%:-7,63–-5,37), mas não afetou a mortalidade (RR = 1,59; IC 95%: 0,69–3,66, I^2 = 93,5%), utilização de ventilação mecânica (RR = 0,35; IC 95%: 0,10–1,18), duração dos sintomas (diferença entre as médias ponderadas = 1,69; IC 95%:-0,24–3,62) ou tempo de eliminação do vírus (RR = 1,01; IC 95%:-0,91–2,92], I^2 = 57%) em pacientes com a COVID-19. Quanto à segurança, apenas um estudo de coorte apresentou dados de EAs, relatando que, entre os 51 pacientes tratados com corticosteroides, 94,1% tiveram hiperglicemia transitória, 9,8% hipocalemia, 9,8% erupção cutânea e 7,8% aumento da pressão arterial, mas a maioria dos EAs foram leves e controláveis. Os autores afirmam que a qualidade das evidências foi baixa ou muito baixa para todos os desfechos. Dessa forma, concluem que esses achados indicam que a corticoterapia não é altamente eficaz, mas parece melhorar o prognóstico e promover a recuperação clínica em pacientes com COVID-19 grave.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 14 de 16 critérios. As limitações observadas foram: os estudos excluídos não foram apresentados, nem a fonte de financiamento dos estudos avaliados.

CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre a corticoterapia e a duração da depuração do SARS-CoV-2 em pacientes com a COVID-19 leve. Foram inscritos pacientes com a forma leve da doença atendidos em dois centros médicos na China, entre 13 de janeiro de 2020 e 29 de fevereiro de 2020. As características basais e as durações da depuração do RNA viral foram comparadas entre a terapia com corticosteroide e o grupo que não recebeu corticosteroide. Os efeitos independentes da corticoterapia na duração da depuração do RNA viral foram estimados por modelos lineares generalizados. De 82 pacientes com infecção leve, 40 pacientes eram do sexo masculino (48,8%), com mediana de idade de 49 anos (intervalo interquartil, IQR 36–61). Entre esses pacientes, 36 (43,9%) receberam corticoterapia. Os modelos multivariados ajustados mostraram que os efeitos dos corticosteroides não foram significativos na duração do início para a primeira depuração de RNA viral [b 2,48, IC de 95% (intervalo de confiança de 95%) - 0,42 a 5,38, *p* = 0,0926] e a depuração de RNA viral persistente (b 1,54, IC de 95% - 1,41 a 4,48, *p* = 0,3016) , e durações da terapia para a primeira depuração de RNA viral (b 2,16, IC 95% - 0,56 a 4,89, *p* = 0,1184) e para a depuração de RNA viral persistente (b 1,22, IC de 95% - 1,52 a 3,95, *p* = 0,3787). Segundo os autores, a terapia com corticosteroides em pacientes com a COVID-19 leve não foi associada à duração da eliminação do vírus SARS-CoV-2, sugerindo que o uso de corticosteroides pode não apresentar benefícios para pacientes com a COVID-19 leve e deve ser recomendado com prudência na prática clínica. No entanto, eles reforçam que mais estudos são necessários para verificar os achados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 9 de 11 critérios. Apesar de os autores identificarem os fatores de confusão presentes no estudo, como diferenças entre os grupos no uso de ribavirin (8.7% *vs.* 25%, p = 0.0448), de suporte ventilatório não invasivo (41.67% *vs.* 8.7%, p = 0.0004), e suporte ventilatório invasivo (22.22% *vs.* 2.17%, p = 0.0088), eles não apresentam estratégias para lidar com esses fatores. O estudo apresenta limitações características de estudo retrospectivo, que são listadas pelos autores: o primer usado nas análises de RT-PCR, o pequeno número de participantes e a não inclusão de pacientes com sintomas de COVID-19 moderado a grave. Além disso, o estudo não considera variáveis que são tempo dependentes, para as quais poderiam haver diferenças significativas.

CORTICOSTEROIDES (DEXAMETASONA E METILPREDNISOLONA)

COORTE RETROSPECTIVA \ ITÁLIA

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia dos corticosteroides em uma grande coorte observacional multicêntrica, composta por 88 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório. Para tal, os pesquisadores avaliaram retrospectivamente os dados clínicos de pacientes adultos, hospitalizados entre 22 de fevereiro e 30 de junho de 2020, com COVID-19 grave e pneumonia severa, definida por frequência respiratória ≥ 30 respiração por minuto, saturação de oxigênio (SaO_2) ≤ 93% no ar ambiente, ou pressão parcial arterial de oxigênio por fração inspirada oxigênio (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 mmHg. Foram excluídos pacientes tratados com outras drogas imunomodulantes, recebendo corticosteroides em baixas doses e aqueles que receberam corticosteroides após 72 h da admissão. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade em 30 dias após a admissão hospitalar. A principal variável de exposição foi o tratamento com corticosteroides, definido como o tratamento com qualquer corticosteroide na dosagem ≥ 0,5 mg/kg de equivalentes de prednisona, iniciado dentro de 72h da admissão hospitalar. Este desfecho foi introduzido como covariável binomial em um modelo de regressão logística para desfecho primário e probabilidade inversa de ponderação de tratamento, usando o escore de propensão. Dos 1.717 pacientes com a COVID-19 avaliados, 513 foram incluídos no estudo; desses, 170 (33%) foram tratados com corticosteroides, onde 98 (58%) receberam dexametasona em uma dosagem diária mediana (IQR) de 20 (20–20) mg, enquanto os 72 pacientes restantes (42%) receberam metilprednisolona em uma dosagem diária mediana (IQR) de 80 (60–80) mg. Durante a hospitalização, 166 (34%) pacientes alcançaram o desfecho primário [60/170 (35%) no grupo com corticosteroide e 106/343 (31%) no grupo sem corticosteroide. Na análise multivariável, o tratamento com corticosteroides não foi associado a menor taxa de mortalidade em 30 dias [aOR 0,59 (0,20–1,74), *p* = 0,33]. Após a probabilidade inversa de ponderação do tratamento, os corticosteroides não foram associados a menor mortalidade em 30 dias [efeito médio do tratamento 0,05 (95%-0,02 a 0,09), *p* = 0,12]. No entanto, a análise de subgrupo revelou que em pacientes com PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg na admissão [135 pacientes, 52 (38%) tratados com corticosteroides] o tratamento com corticosteroides foi associado a um menor risco de mortalidade em 30 dias [23/52 (44%)) *vs.* 45/83 (54%), aOR 0,20 (IC 95% 0,04 a 0,90), *p* = 0,036]. Diante desses achados, os autores concluíram que o tratamento com corticosteroides pode não estar associado a uma menor taxa de mortalidade entre pacientes com COVID-19 hospitalizados. No entanto, informam que este efeito sobre a mortalidade pode estar limitado a pacientes com COVID-19 gravemente enfermos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: por se tratar de um estudo observacional e não randomizado, existe a possibilidade de viés na designação dos pacientes para o tratamento de interesse. O modelo estatístico utilizado pode não ter levado em consideração fatores de confusão não observados; embora um modelo estatístico tenha sido utilizado para minimizar esse fato, os pesquisadores reconhecem que não conseguiram obter um equilíbrio perfeito entre os dois grupos de pacientes avaliados. Em adição, foi informado que o estudo incluiu apenas pacientes com pneumonia grave e excluiu aqueles que receberam outras drogas imunomoduladoras (ou seja, tocilizumabe ou canacinumabe, que foram amplamente prescritos nos centros participantes do estudo) para obter estimativas do efeito dos esteróides sozinho. Dessa forma, este grupo de pacientes selecionados pode dificultar a generalização dos resultados desta coorte para outras populações de pacientes. Por fim, o tamanho da amostra não foi baseado em premissas de modelagens anteriores, e é provável que seja insuficiente para detectar pequenos efeitos, como indicado pelos intervalos de confiança relativamente grandes observados no efeito principal do estudo.

CORTICOSTEROIDES INALATÓRIOS

COORTE PROSPECTIVA \ *REINO UNIDO*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que buscou avaliar a associação entre corticosteroides inalatórios (ICS) e morte relacionada à COVID-19 entre pessoas com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou asma, usando registros eletrônicos de saúde na Inglaterra, Reino Unido, por meio da plataforma OpenSAFELY. Foi comparado o resultado da morte relacionada à COVID-19 entre pessoas que receberam prescrição de ICS e ou outro medicamento: ICSs versus LABA-LAMA (agonistas de receptores de ação longa combinado com antagonista muscarínico de ação longa) para a coorte de DPOC, e ICSs de baixa ou média e alta dose contra agonistas de receptores de ação curta (SABAs) na coorte de asma. Foram identificadas 148.557 pessoas com DPOC e 818.490 pessoas com asma que receberam medicamentos respiratórios relevantes nos 4 meses anteriores a data do início do acompanhamento. Pessoas com DPOC que receberam ICSs prescritos estavam em maior risco de morte por COVID-19 em comparação com a combinação LABA-LAMA (HR ajustado: 1,39; IC 95%: 1,10–1,76]). Em comparação com os SABAs apenas, as pessoas com asma que receberam ICS em alta dose tiveram um risco aumentado de morte (HR: 1,55; IC 95%: 1,10–2,18), enquanto aqueles que receberam uma dose baixa ou média não tiveram risco aumentado (HR: 1,14; IC 95%: 0,85–1,54). As análises de sensibilidade mostraram que a associação aparentemente prejudicial observada pode ser explicada por diferenças de saúde relativamente pequenas entre as pessoas com prescrição de ICS e aquelas sem prescrição, as quais não foram registradas no banco de dados. Os autores concluem que os resultados não apoiam o uso regular de ICS na proteção contra morte relacionada à COVID-19 entre pessoas com asma ou DPOC, e que os riscos aumentados de morte relacionada à COVID-19 podem ser explicados por fatores de confusão não avaliados, como gravidade da doença.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Um critério não foi aplicado, uma vez que o acompanhamento dos pacientes foi completo. São limitações do estudo: os próprios autores reconhecem que, embora tenham sido empregadas estratégias para lidar com fatores de confusão, é possível que ainda haja confusão residual devido a fatores não observados, como o uso de medicamentos antes da avaliação, ou uma possível classificação inadequada dos pacientes.

FAMOTIDINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ÍNDIA*

Nesta revisão sistemática com metanálise, os autores avaliaram a eficácia e segurança da famotidina em pacientes com COVID-19. Após busca sistemática nas bases Medline, Cochrane CENTRAL, Trip database, Pubmed, Medrxiv e SSRN, cinco artigos foram incluídos no estudo. Os artigos correspondiam a três estudos de coorte e duas séries de casos, totalizando 2.643 pacientes. A dose de famotidina variou de 40–233 mg/dia administrada por 5–21 dias. Dos 312 pacientes que fizeram uso de famotidina, apenas 10 não foram hospitalizadas com COVID-19 moderada e grave. Uma metaanálise de dois estudos de coorte mostrou uma diminuição estatisticamente significativa no desfecho composto para morte e intubação com o uso de famotidina (HR 0,44, IC 95%: 0,27 a 0,73; I_2 = 0%). A evidência foi avaliada como muito baixa, usando a abordagem GRADE, uma vez que os estudos incluídos eram estudos observacionais com possível confusão residual. Os autores concluíram que a evidência disponível sugere um papel potencial da famotidina na gestão de pacientes com COVID-19, porém esses achados precisam ser explorados em ensaios clínicos randomizados.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13 de 16 critérios foram atendidos. Não houve a adoção de um protocolo pré-definido, os estudos excluídos não foram listados e a fonte de financiamento dos estudos incluídos não foram relatadas. Os autores citam ainda que o pequeno número de pacientes tratados com famotidina e o uso concomitante de outras terapias podem ter influenciado os achados clínicos. Vale ressaltar que este estudo ainda não foi avaliado por pares.

FAMOTIDINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Recentemente, pesquisadores identificaram que a famotidina, um fármaco antagonista do receptor da histamina-2 que suprime a produção de ácido gástrico, possui maior probabilidade de inibir a enzima (protease) semelhante à 3-quimiotripsina (3CLpro), que processa proteínas essenciais para

a replicação do SARS-CoV-2. Neste sentido, os autores defendem a hipótese de que a administração de famotidina estaria associada a melhores desfechos clínicos entre pacientes hospitalizados com a COVID-19. Para explorar tal hipótese, os pesquisadores realizaram um estudo de coorte retrospectivo em um único centro acadêmico, localizado no epicentro da pandemia de COVID-19 nos Estados Unidos, onde avaliaram os dados de pacientes adultos, admitidos entre 25 de fevereiro de 2020 a 13 de abril de 2020, com infecção por SARS-CoV-2 confirmada dentro de, no máximo, 72h após admissão hospitalar. A exposição primária foi o uso de famotidina (qualquer dose, forma de administração ou duração), classificada como presente se a famotidina foi administrada dentro de 24 horas após a admissão hospitalar, e de ausente para qualquer outra forma de administração. O desfecho primário avaliado foi morte ou intubação endotraqueal, entre o 2º e 30º dias de hospitalização (sobrevida livre de intubação). Como resultados, foi descrito que um total de 1.620 pacientes preencheram os critérios para análise, incluindo 84 pacientes (5,1%) que receberam famotidina nas 24 horas da admissão hospitalar. Os pacientes receberam a famotidina em uma mediana de 5,8 dias (dose mediana total de 136 mg [63–233 mg]). Dos 1.620 pacientes, 142 (8,8%) foram intubados e 238 (15%) morreram; 340 (21%) pacientes atingiram o desfecho primário composto. Na análise bruta, o uso de famotidina foi significativamente associado com risco reduzido para o desfecho composto de morte ou intubação (*log-rank p* < 0,01). Após análise ajustada para as características basais do paciente, o uso de famotidina permaneceu independentemente associado ao risco de morte ou intubação (razão de risco ajustada [RR] 0,42, IC95% 0,21–0,85) e isso permaneceu inalterado após balanço das covariáveis pelo escore de propensão (RR 0,43, IC 95% 0,21–0,88). Os autores concluíram que, em pacientes hospitalizados com COVID-19, o uso de famotidina foi associado a um risco 2 vezes reduzido de deterioração clínica levando à intubação ou morte. Contudo, alertam que esses achados são observacionais e não devem ser interpretados como indicativo de que a famotidina tenha efeito protetor contra a COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. são limitações deste estudo: não fica claro se o acompanhamento de 30 dias foi completo para todos os pacientes, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas. Em adição, os próprios autores reconhecem que, por se tratar de um estudo observacional, não se pode excluir a possibilidade de fatores de confusão não medidos, ou viés oculto que explique a associação entre o uso de famotidina e melhores desfechos. Foi informado ainda que nenhuma amostra foi coletada e que o mecanismo de ação da famotidina sobre a COVID-19 não pode ser avaliado diretamente. Finalmente, destaca-se que este foi um estudo unicêntrico, o que pode limitar a generalização dos resultados para outras populações de pacientes.

FAVIPIRAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *NEPAL*

Trata-se de uma revisão sistemática e metanálise sobre a eficácia e segurança do favipiravir (FVP) como tratamento para COVID-19. Para isso, as bases de dados Pubmed, Pubmed Central, Scopus,

Embase, Google Scholar, sites de pré-impressão e o clinictirals.gov foram pesquisados. Os estudos com o tratamento padrão combinado com FVP foram considerados como grupo intervenção, e o tratamento padrão com outros antivirais e cuidados de suporte, como grupo controle. Após o levantamento e triagem dos artigos, 9 estudos foram selecionados para análise qualitativa, dos quais 4 integraram a síntese quantitativa. Os autores reportam que houve melhora clínica significativa no grupo FVP nos dias 7 e 14, em comparação com o grupo controle (Dia 7: RR 1,25, IC 95% 1,01 a 1,53; Dia 14: RR 1,29, IC 95% 1,08 a 1,54). As taxas de deterioração clínica foram menos prováveis no grupo FVP, no ponto final do estudo (7–15 dias), embora estatisticamente não significativas (OR: 0,59; IC 95%: 0,30–1,14). Além disso, a metanálise não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos na eliminação viral (Dia 7: RR: 1,13; IC 95% 0,55–2,33; Dia 14: RR: 1,06; IC 95%: 0,84–1,33) ventilação não invasiva ou necessidade de oxigênio (OR: 0,76; IC 95%: 0,42–1,39; participantes = 255; estudos = 2; I_2 = 0%), e efeitos adversos(OR: 0,69; IC 95%: 0,13–3,57; participantes = 376; estudos = 3; I_2 = 88%). Os autores apontam que, na época da redação do artigo, existiam 31 ensaios clínicos randomizados registrados em diferentes partes do mundo com foco em FVP para o tratamento da COVID-19. Assim, concluem que há uma melhora clínica e radiológica significativa após o tratamento com FVP em comparação com o tratamento padrão, sem diferenças significativas na eliminação viral, necessidade de suporte de oxigênio e perfis de efeitos colaterais.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2: a critical appraisal tool for systematic reviews, o estudo atendeu 13 de 16 critérios. As limitações observadas foram a falta de registro prévio do protocolo adotado para a condução do estudo; os estudos excluídos não foram apresentados e a fonte de financiamento dos estudos avaliados não foi mencionada.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESPANHA E ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O objetivo deste estudo foi realizar uma metanálise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) na prevenção da COVID-19, antes ou após a exposição conhecida a um indivíduo infectado. Usando as bases PubMed, Embase, medRxiv e clinictrials.gov, foram encontrados 3 ensaios clínicos randomizados já concluídos, os quais foram incluídos nesta análise. O risco relativo para COVID-19 atribuídos aos grupos HCQ versus não-HCQ (placebo ou cuidado usual), foram calculados. Para os estudos que incluíram indivíduos RT-PCR-positivos e RT-PCR-negativos no início do ensaio, considerou-se para metanálise apenas os indivíduos RT-PCR-negativos. As estimativas de risco relativo foram calculadas por metanálise de efeito fixo e de efeitos aleatórios. O primeiro estudo, ainda não revisado por pares, é um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, de profilaxia préexposição, que incluiu profissionais de saúde com exposição contínua a pacientes com a COVID-19. Foram confirmados com COVID-19, 5,9% dos participantes no grupo HCQ, e 7,9% no grupo não-HCQ. O risco relativo estimado foi de 0,74 (IC 95%: 0,50–1,10). O segundo estudo, um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, de profilaxia pós-exposição, incluiu contatos assintomáticos de casos confirmados de COVID-19. Foram confirmados com COVID-19, 11,8% dos

participantes do grupo HCQ e 14,3% dos participantes do grupo não- HCQ. O risco relativo estimado foi de 0,83 (IC de 95%: 0,58– 1,18). O terceiro estudo, ainda não revisado por pares, é um ensaio aberto e randomizado por cluster de profilaxia pós-exposição, que incluiu contatos assintomáticos de indivíduos com confirmação de COVID-19. O risco de COVID-19 foi de 3,0% no grupo HCQ, e 4,3% no grupo não-HCQ, o risco relativo ajustado para idade, sexo, região e tempo de exposição foi de 0,69 (IC 95%: 0,35–1,37), já o risco relativo calculado para dos três ensaios em conjunto foi de 0,78 (IC de 95%: 0,61–0,99). Apesar de os ECR não terem apresentado eficácia significativa da HCQ na prevenção da COVID-19, quando analisados individualmente, com base nas análises combinadas apresentadas neste trabalho, os autores sugerem que a HCQ reduziu o risco da doença em aproximadamente 20%. Eles comentam ainda que a conclusão dos estudos de profilaxia em andamento é necessária para gerar estimativas mais precisas da eficácia da HCQ na prevenção da COVID-19.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2, o estudo contempla 2 de 16 critérios. Não está claro se a metodologia foi estabelecida antes da revisão e da análise dos artigos. Não foram apresentadas as estratégias de busca, seleção dos estudos, e a extração dos dados, nem a lista dos artigos excluídos da revisão, com justificativa. Os autores detalharam parcialmente os estudos incluídos, sem apresentar a técnica para lidar com o risco de viés individualmente, por estudo. Eles também não apresentaram as fontes de financiamentos dos estudos incluídos; o potencial impacto dos vieses sobre os resultados da metanálise; não houve discussão da heterogeneidade dos dados observada nos estudos e entre eles; e, por fim, não apresentaram potenciais fontes de conflitos de interesses.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, que teve como objetivo determinar se a hidroxicloroquina (HCQ) reduz a incidência de novos casos de COVID-19, de hospitalização ou de morte entre pacientes ambulatoriais em exposição, ou infectados com SARS-CoV-2. Para tal, buscas foram realizadas em 5 bases de dados como MEDLINE, EMBASE, PubMed, medRxiv, PROSPERO e o Cochrane Central Register of Controlled Trials, no intuito de selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs) nos quais os participantes foram tratados com HCQ ou placebo/tratamento padrão, para profilaxia pré-exposição, profilaxia pós-exposição ou terapia ambulatorial para COVID-19. O desfecho primário avaliado foi hospitalização ou morte por COVID-19. Nos estudos onde esses desfechos não foram relatados, considerou-se a incidência de novos casos de COVID-19 como o desfecho clínico relevante. Dados sobre eventos adversos e reações adversas ao medicamento também foram coletados e comparados entre os grupos tratados com HCQ ou placebo/tratamento padrão. Como resultados, os autores descreveram que cinco (5) ensaios clínicos randomizados e controlados envolvendo 5.577 pacientes foram incluídos. Desses, dois estudos avaliaram a incidência de novos casos de COVID-19, um estudo avaliou a taxa de hospitalização ou morte, um estudo avaliou somente a mortalidade e, por fim, um avaliou a taxa de hospitalização devido à COVID-19. Segundo os autores, a HCQ foi associada a uma redução de 24% na infecção, hospitalização ou morte por COVID-19, $p = 0,025$ (RR, 0,76 [IC de 95%, 0,59 a 0,97]). Não foram

relatados eventos adversos graves e a arritmia cardíaca foi rara, sendo que os efeitos colaterais mais comuns foram gastrointestinais. Os autores concluíram que o uso de hidroxicloroquina reduz incidência, hospitalização e morte por COVID-19.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: o protocolo do estudo não foi registrado antes da realização da revisão; os critérios para a utilização de uma estratégia abrangente de busca foram parcialmente atendidos; não fica claro se a seleção dos estudos foi realizada em duplicata; os autores não forneceram uma lista de estudos excluídos, nem justificaram as exclusões; os autores não usaram nenhuma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés dos estudos individuais incluídos, nem levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão; não há informação sobre o financiamento dos estudos incluídos; todos os estudos envolveram adultos jovens e adultos de meia-idade, que geralmente apresentam baixo risco de progressão da doença e mortalidade por COVID-19; nenhum estudo incluído utilizou um grupo controlado por placebo para comparar o desfecho de interesse, e todos eles foram realizados com pequeno número amostral; informa-se ainda que os métodos estatísticos utilizados para avaliar o viés de publicação (Egger, funnel plot) utilizado nesta revisão não é utilizado quando há menos do que 10 estudos na metanálise, dado o seu baixo poder para detectar esses possíveis viéses; foi observado ainda que, neste teste, os autores compararam entre si, ensaios clínicos com desfechos primários diferentes; por fim, trata-se de um estudo pré-publicado, ou seja, ainda não foi avaliado por pares.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Sabe-se que profissionais de saúde que cuidam de pacientes com a COVID-19 possuem maior risco de exposição ao vírus SARS-CoV-2. Segundo os autores, atualmente, não há profilaxia farmacológica eficaz para esses indivíduos em risco. Neste sentido, os pesquisadores conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que teve como objetivo avaliar a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) para prevenir a transmissão do SARS-CoV-2 em profissionais de saúde expostos a pacientes com COVID-19, como uma estratégia de profilaxia. Para tal, 132 profissionais de saúde foram incluídos, entre 9 de abril de 2020 a 14 de julho de 2020, e randomizados em um proporção de 1:1 para receber HCQ (200 mg, 3 vezes ao dia), ou placebo. Os profissionais foram submetidos a testes de RT-PCR e testes sorológicos no dia da randomização, e após 4 e 8 semanas. O desfecho primário avaliado foi a positivdade para SARS-CoV-2, durante as 8 semanas de participação no estudo. Os desfechos secundários incluíram a taxa de eventos adversos, taxa de positividade de anticorpos sorológicos, alterações de ECG após 4 semanas de tratamento e desfechos clínicos para quaisquer participantes que se infectaram com o SARSCoV- 2 e/ou desenvolveram sintomas da COVID-19 dentro de 8 semanas. Como resultados, foi informado que, dos 132 participantes

randomizados (idade mediana, 33 anos [variação, 20–66 anos]; 91 mulheres [69%]), 125 (94,7%) eram inicialmente assintomáticos e tiveram resultados negativos para SARS-CoV-2, portanto, foram avaliados para o desfecho primário. Os autores informaram que não houve diferença significativa nas taxas de infecção em participantes randomizados para receberem HCQ em comparação com placebo (4 de 64 [6,3%] *vs.* 4 de 61 [6,6%]; $p > 0,99$). Eventos adversos leves foram mais comuns em participantes que tomaram HCQ em comparação com placebo (45% *vs.* 26%; $p = 0,04$); as taxas de descontinuação do tratamento foram semelhantes em ambos os braços (19% *vs.* 16%; $p = 0,81$). A alteração mediana no QTc (avaliação inicial para 4 semanas) não diferiu entre os braços (HCQ: 4 milissegundos; IC 95%, -9 a 17; *vs.* placebo: 3 milissegundos; IC 95%,-5 a 11; $p = 0,98$). Dos 8 participantes (4 em cada grupo) que tiveram resultados positivos para SARS-CoV-2 (6,4%), 6 desenvolveram sintomas virais; nenhum necessitou de hospitalização e todos se recuperaram clinicamente. Foi informado que, após análises interinas, o ensaio clínico foi encerrado mais cedo por futilidade (sic), antes de atingir a inscrição planejada de 200 participantes. Diante dos achados, os autores informaram que, neste ensaio clínico randomizado, embora limitado pela interrupção antecipada, não houve benefício clínico da HCQ administrada diariamente, por 8 semanas, como profilaxia préexposição em profissionais de saúde expostos a pacientes com a COVID-19.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador; (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: foi citado o uso de placebo na mesma dose e forma que a HCQ, mas não fica claro se foram utilizados recipientes numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Considera-se, portanto, que a informação sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória foi insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: cegamento da avaliação dos desfechos até a análise interina foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 5. Desfechos incompletos: a perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados, que são de interesse do estudo, foram reportados, de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: o ensaio foi encerrado precocemente por futilidade (sic), e o tamanho amostral avaliado pode ter sido insuficiente para detectar uma diferença clinicamente importante entre os grupos HCQ e placebo; a frequência de exposição ao SARS CoV-2 ou o momento específico dessas exposições não foram avaliadas; os participantes do estudo eram em sua grande maioria profissionais de saúde jovens e saudáveis e, portanto, esses resultados podem não ser generalizáveis para outras populações com risco aumentado de COVID-19, devido a idade avançada ou comorbidades adicionais; por fim, não se pode excluir a possibilidade de que uma dose mais baixa ou intermitente de hidroxicloroquina seja mais eficaz na prevenção da doença (alto risco de viés).

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ PAQUISTÃO

Neste ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, os autores avaliaram a eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) mais o tratamento padrão na redução da progressão da COVID-19 leve em pacientes de um único centro no Paquistão. O grupo controle foi composto por 151 pacientes que receberam o tratamento padrão com vitamina C, vitamina D e zinco (concentrações não divulgadas). O grupo intervenção foi composto por 349 pacientes que foram tratados com HCQ (400 mg por via oral duas vezes ao dia, no primeiro dia, seguido por 200 mg a cada 12 horas durante os próximos quatro dias) e tratamento padrão. Os controles foram pareados com o grupo de intervenção com base na idade, gênero e comorbidades. Comorbidades foram relatadas em 31 (8,9%) pacientes no grupo de intervenção, e 7 (4,66%) no grupo controle ($p = 0,095$). Entre 16 pacientes que apresentaram pior progressão clínica da doença, 11 (3,15%) eram do grupo intervenção e 5 (3,3%) do grupo controle ($p = 0,940$). Quando avaliados apenas quanto a presença de comorbidades, quatro pacientes com comorbidades do grupo intervenção apresentaram pior progressão da doença, o que ocorreu em dois pacientes no grupo controle ($p = 0,304$). No geral, a piora clínica da doença foi significativamente associada à presença de comorbidades, já que 15,8% (6 de 38) dos pacientes com comorbidades mostraram progressão clínica em comparação com apenas 2,2% (10 de 462) dos pacientes sem comorbidades ($p < 0,00001$). Na avaliação da carga viral por teste de RT-PCR, se observou que no dia 7, 182 (52,1%) pacientes do grupo intervenção testaram negativo, o que ocorreu em 54 (35,7%) pacientes no grupo controle ($p = 0,001$). Na avaliação em 14 dias, 244 (69,9%) pacientes do grupo intervenção e 110 (72,8%) pacientes do grupo controle estavam negativos ($p = 0,508$). Os autores concluíram que a adição de HCQ ao tratamento de suporte em casos leves de COVID-19 não é significativamente associado à prevenção da progressão da doença.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés de moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado sobre o conjunto do estudo (alto risco de viés).

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico e controlado por placebo, realizado durante o pico da pandemia em Nova York, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da hidroxicloroquina (HCQ) em pacientes hospitalizados com a COVID-19 confirmada. A hipótese dos pesquisadores é de que a HCQ é capaz de prevenir desfechos graves entre pacientes hospitalizados com COVID-19. Para tal, 128 indivíduos foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber HCQ ou placebo por cinco dias, e foram acompanhados por 30 dias. O desfecho primário de eficácia foi composto por progressão da doença grave (morte, admissão em UTI, ventilação mecânica, oxigenação por membrana extracorpórea [ECMO] e/ou uso de vasopressor) no dia 14. O desfecho primário de segurança foi a incidência cumulativa de eventos adversos graves (EAG), eventos adversos de grau 3 ou 4 e/ou descontinuação da terapia no dia 30. A posologia de HCQ e do placebo (citrato de cálcio) foi de 400 mg (2 comprimidos), por via oral, duas vezes por dia (no dia 1), seguidos de 200 mg (1 comprimido), por via oral, duas vezes por dia (dias 2–5). Um total de 128 pacientes foram incluídos na análise por intenção de tratar (ITT). As características demográficas, clínicas e laboratoriais basais foram semelhantes entre os braços HCQ (n = 67) e placebo (n = 61). No dia 14, 11 (16,4%) indivíduos designados para receber HCQ e 6 (9,8%) indivíduos designados para receber placebo atingiram o desfecho de progressão da doença grave, mas isso não foi estatisticamente significativo (p = 0,350). Não houve diferenças significativas nas pontuações clínicas da COVID-19, número de dias sem oxigênio, eliminação do SARS-CoV-2 ou eventos adversos entre os grupos HCQ e placebo. A HCQ foi associada a um ligeiro aumento no intervalo QTc médio, a um dímero D aumentado, e tendência de maior tempo de internação. Os autores concluíram que, em pacientes hospitalizados com COVID-19, esses dados sugerem que a HCQ não previne desfechos graves ou melhora os escores clínicos. No entanto, alertam que essas conclusões são limitadas por um tamanho de amostra relativamente pequeno, e defendem que ensaios clínicos randomizados maiores ou análises agrupadas são necessárias para comprovar tais achados.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA	De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto); 2. Ocultação de alocação: foi citado o uso de placebo na mesma dose que a HCQ, mas não fica claro se foram utilizados recipientes numerados de forma sequencial com aparência idêntica; Considera-se, portanto, que a informação sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória foi insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: foi informado que o estudo foi cego para participantes e profissionais, contudo, não há informação suficiente sobre as medidas utilizadas para cegar participantes e profissionais envolvidos (risco de viés incerto); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. (baixo risco de viés), outras fontes de viés compreenderam a taxa de desfecho estimada (30%) muito diferente da real (desfecho primário ocorreu em apenas 13,3% dos indivíduos em 14 dias, e 14,8% em 30 dias) e o tamanho da amostra não atingiu as metas de inclusão (alto risco de viés).

HIDROXICLOROQUINA

COORTE PROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Neste estudo de coorte, os autores descreveram as modificações de eletrocardiograma (ECG) e eventos arrítmicos em pacientes com a COVID-19 submetidos a terapia com hidroxicloroquina (HCQ) em diferentes ambientes clínicos: i. Gerenciamento domiciliar (HM): pacientes tratados em casa com sintomas leves de COVID-19; ii. Gerenciamento de enfermaria médica (MW): pacientes hospitalizados em uma enfermaria médica de média intensidade; iii. Gerenciamento da unidade de terapia intensiva (UTI): pacientes hospitalizados em UTI. Um total de 649 pacientes com COVID-19 tratados com HCQ (sendo que 75% dos pacientes receberam 200 mg duas vezes ao dia, com ou sem uma dose inicial, por sete dias) foram incluídos no estudo. Destes, a terapia foi administrada em 126 (19,4%) pacientes do grupo HM, em 495 (76,3%) no grupo MW e em 28 (4,3%) pacientes do grupo UTI. A média de idade foi 61,9 (± 18,7) anos, e 299 (46,1%) eram homens. As avaliações seriadas de ECG demonstraram uma redução significativa na frequência cardíaca (FC) entre T0 (ECG registrado cinco dias antes da primeira dose de HCQ) e T1 (ECG registrado com 36-72 horas após a primeira dose de HCQ) para 358 pacientes com ECG disponíveis [diferença média de FC: –3,3 (–4,9 a –1,70 bpm); $p < 0,001$] e entre T0 e T2 (ECG registrado com 96 horas após a primeira dose de HCQ) para 404 pacientes com ECG disponíveis [diferença média de FC: –5,0 (– 6,8 a –3,2 bpm); $p < 0,001$] na coorte geral. Um prolongamento significativo do intervalo QT foi observado entre T0 e T1 ($p < 0,001$) e entre T0 e T2 ($p < 0,001$), mas a magnitude do aumento foi considerado modesto [+13 (+10 a +17) ms e +20 (+16 a +23) ms, respectivamente]. Cinco pacientes tiveram a medicação com HCQ suspensa com base

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

em um prolongamento QT entre 500 e 540 ms e 42 morreram, mas segundo os autores, apenas três tiveram associação com eventos adversos arrítmicos. Os autores concluíram que a administração de HCQ é segura para um tratamento de curto prazo para pacientes com a COVID-19.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle, sendo essa a principal limitação do estudo. Os autores mencionam ainda que tiveram problemas na coleta de dados devido a indisponiblidade de algumas ferramentas nos centros médicos incluídos no estudo.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *REINO UNIDO/ESPANHA*

Neste estudo, os pesquisadores investigaram a associação entre o tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) e mortalidade em pacientes internados com a COVID-19. Para tal, utilizaram dados clínicos, coletados até 24 de abril de 2020, de 2.075 pacientes com COVID-19 confirmada por PCR, internados em 17 hospitais da Espanha, entre 1 de março e 20 de abril de 2020. Os autores informaram que extraíram para análise as seguintes variáveis: idade, sexo, temperatura e saturação de oxigênio na admissão, tratamento com HCQ, azitromicina (AZC), heparina, esteroides, tocilizumabe, lopinavir/ritonavir e oseltamivir, juntamente com dados de mortalidade. Modelos de regressão logística multivariável foram usados para investigar as associações. No momento da coleta de dados, 301 pacientes haviam morrido, 1.449 haviam recebido alta dos hospitais, 240 ainda estavam internados e 85 haviam sido transferidos para hospitais não incluídos no estudo. O tempo mediano de acompanhamento dos pacientes foi de 8 dias (IQR 5–12). Uma vez aprovada para uso clínico em pacientes com COVID-19, a HCQ era iniciada imediatamente após a admissão dos pacientes (400 mg duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido por 200 mg duas vezes ao dia por 4–6 dias.) Segundo os autores, a HCQ foi usada em 1.857 pacientes, e foi associada a menor mortalidade quando o modelo foi ajustado para idade e sexo, com *odds Ratio* (OR): 0,44 (IC 95% 0,29–0,67). Essa associação permaneceu significativa quando a saturação de oxigênio < 90% e temperatura > 37°C foram adicionadas ao modelo, com OR 0,45 (IC 95% 0,30–0,68) $p < 0,001$, e também quando todos os outros medicamento e tempo de admissão foram incluídos como covariáveis. Os autores concluem que a associação entre HCQ e menor mortalidade observada neste estudo pode ser reconhecida por clínicos, em hospitais e na comunidade. Alertam, contudo, que são necessários ensaios clínicos randomizados para avaliar os efeitos causais da hidroxicloroquina em diferentes regimes terapêuticos.[21]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram contemplados. São limitações do estudo: apesar de fatores de confusão, como idade, sexo, saturação de oxigênio, febre, etc. terem sido identificados, outros aspectos relevantes nao foram considerados relevantes, como comorbidades (hipertensão, diabetes, asma, etc.), tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, posologias e esquemas distintos de tratamento coadminstrados, e outros critérios de severidade da COVID-19 (além de febre e saturação de oxigênio), não foram identificados, nem considerados nas análises. Em adição, foi observado que, embora tenha sido mencionado que o tempo mediano de seguimento dos pacientes foi de 8 dias, é possível que esse tempo não tenha sido longo o suficiente para observação do desfecho de interesse (mortalidade) de forma efetiva; não fica claro se o acompanhamento foi completo para todos os pacientes incluídos, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Trata-se de uma revisão sistemática que teve como objetivo avaliar os potenciais efeitos cardiotóxicos da hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZC) em pacientes tratados com esses medicamentos. Para tal, os pesquisadores realizaram buscas até 1 de junho de 2020 em bases de dados como PubMed, Medline, Cochrane, Embase e Google Scholar, a fim de selecionar relatos e séries de casos, coortes e metanálises em que tais medicamentos foram utilizados e possivelmente relacionados à mortalidade arrítmica cardíaca aguda. A hipótese dos autores é de que não há na literatura científica evidência clínica de aumento da mortalidade cardíaca devido ao uso de HCQ ou HCQ mais AZC. Ou seja, os pesquisadores acreditam que o potencial risco cardíaco relatado desses medicamentos não é acompanhado por relatórios que descrevem torsade de pointe (TDP) real, ou outros marcadores de mortalidade cardíaca relacionada ao prolongamento do intervalo QTc. Como resultados, os autores descreveram que, de modo geral, observou-se que, exceto por alguns relatos de casos de eventos adversos não fatais, a HCQ está, na verdade, consistentemente associado a uma incidência reduzida de eventos adversos cardíacos e nenhuma mortalidade cardíaca por TDP. Em outras palavras, nenhum evento de TDP ou mortes foram encontradas como resultado da administração de HCQ e AZC na literatura revisada. Pelo contrário, a HCQ e a AZC reduziram substancialmente a mortalidade cardíaca e também diminuíram a trombose, arritmia e colesterol em pacientes tratados em estudos recentes. Os autores concluíram que a HCQ e AZC não causam mortalidade cardíaca por TDP; em vez disso, a HCQ diminui os eventos cardíacos. Por fim, os autores defendem que a HCQ não deve ser restringida em pacientes com a COVID-19.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 2 de 13 critérios foram atendidos. Três critérios não foram aplicados, uma vez que não foi realizada metanálise. São limitações do estudo: a pergunta de pesquisa não foi apresentada no formato (PICO), não houve declaração explícita de que o protocolo do estudo foi registrado antes da realização da revisão; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; as informações sobre seleção e extração em duplicata estavam ausentes; os estudos incluídos não foram descritos com suficiente detalhamento; o risco de viés dos estudos não foi discutido ou apresentado, assim como a fonte de financiamento dos estudos selecionados. Em adição, todos os estudos identificados nesta revisão que evidenciam um efeito cardioprotetor da HCQ, foram realizados com pacientes com artrite reumatoide (AR) ou lupus eritematoso sistêmico (LES), e não com pacientes com a COVID-19. Como pacientes com AR ou LES possuem um risco aumentado para doenças cardiovasculares, ao controlar a evolução dessas doenças, com o uso de HCQ, esse risco é diminuído. Por outro lado, os estudos envolvendo pacientes com COVID-19 incluídos nesta revisão mostraram que o uso de HCQ e AZC foi associado a um aumento do intervalo QT nesta população, muito embora, nestes artigos, nenhum evento fatal foi diretamente relacionado à HCQ/AZC. Por fim, esta revisão não traz uma análise das posologias utilizadas nos estudos selecionados, que envolveram tanto pacientes com AR, LES e COVID-19 e regimes de tratamento distintos.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Segundo os autores deste artigo, os dados disponíveis na literatura científica relatam um risco potencial aumentado de arritmias fatais com o uso de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZC), medicamentos atualmente propostos para o tratamento da COVID-19. Neste sentido, os pesquisadores conduziram um estudo de coorte retrospectivo que teve como objetivo avaliar os efeitos desses fármacos sobre o intervalo QT e sobre a mortalidade em uma população com COVID-19. Para tal, um total de 112 pacientes com COVID-19 foram incluídos nas análises e foram divididos em 3 grupos, de acordo com os regimes terapêuticos recebidos: 19 (17%) pacientes no Grupo 1 (sem tratamento), 40 (36%) no Grupo 2 (HCQ apenas), 53 (47%) no Grupo 3 (HCQ/AZC). A dose de HCQ foi de 400 mg x2 no primeiro dia, seguidos de 200 mg x2, enquanto que para a AZC, a dose foi de 500 mg/dia no primeiro dia, seguido de 250 mg/dia. Como resultados, os autores informaram que um intervalo QTc prolongado foi encontrado em 53/93 (61%) dos pacientes tratados com HCQ sozinho ou em combinação com AZT. Destes, 41/53 (77%) experimentaram um prolongamento leve (440–480 ms), 8/53 (15%) um prolongamento moderado (480-500ms), 4/53 (8%) um prolongamento severo (> 500ms). A combinação HCQ/AZT determinou um maior aumento da duração do QTc em comparação com as outras duas estratégias (Grupo 3 [452 ± 26,4 ms] *vs.* Grupo 2 [436,3 ± 28,4 ms] *vs.* Grupo 1 [424,4 ± 24,3 ms], respectivamente; $p < 0{,}001$). A análise

multivariada demonstrou que a combinação HCQ/AZT (OR 9,02, p = 0,001) e idade avançada (OR 1,04, p = 0,031) foram preditores independentes de prolongamento do QTc. Os autores destacaram que o risco aumentou com a idade (análise de utilidade incremental p = 0,02). Dentro de um período médio de acompanhamento de 13,6 ± 7,4 dias, vinte pacientes (18%) morreram e nenhuma parada cardíaca, nem fatalidades arrítmicas foram documentadas. Os autores concluíram que a terapia combinada HCQ/AZT causa um aumento significativo do intervalo QT em comparação com a HCQ sozinha. Alertam que pacientes mais velhos sob esse regime têm maior risco de apresentar prolongamento do intervalo QT, e que o ajuste da dose ou a interrupção desses regimes terapêuticos, guiados por uma estratégia sistemática de monitoramento por eletrocardiograma, podem reduzir o risco de resultados adversos arrítmicos. No entanto, destacam que mais estudos são necessários para confirmar esses resultados promissores. Por fim, informam que o uso de tais medicamentos pode ser considerado seguro em relação ao risco arrítmico no tratamento de pacientes com a COVID-19, uma vez que não ocorreram fatalidades arrítmicas entre a população estudada.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não houve monitoramento contínuo do intervalo QTc por ECG; tal fato pode ter subestimado a taxa de eventos arrítmicos com risco de vida; o estudo foi realizado com tamanho relativamente limitado de amostra; os próprios autores reconhecem que o tempo de acompanhamento dos pacientes foi relativamente curto em comparação com o curso da doença, e os dados de mortalidade relatados e o tempo de internação podem ter mudado no momento da publicação deste artigo. Em adição, não fica claro se o acompanhamento dos pacientes foi completo, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *HOLANDA*

Neste estudo, os pesquisadores avaliaram o efeito da hidroxicloroquina (HCQ) e da cloroquina (CQ) em pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada por RT-PCR. Para tal, conduziram uma coorte observacional, de âmbito nacional (Holanda), onde os hospitais tiveram a oportunidade de decidir independentemente sobre o uso de três estratégias diferentes de tratamento: HCQ ou CQ, ou nenhum tratamento. Os pacientes elegíveis, com COVID-19 moderada a severa, foram incluídos retrospectivamente durante o período de 28 de fevereiro a 1 de abril de 2020, e foram acompanhados até atingirem um dos desfechos clínicos: (1) alta para casa ou centro de reabilitação, após infecção curada, (2) transferência da enfermaria para a UTI, ou (3) óbito; durante a internação na enfermaria (fora da UTI) ou durante a transferência para setor de cuidados paliativos. Os autores informaram que a análise incluiu 1.064 pacientes de 14 hospitais: 566 receberam tratamento com HCQ (n = 189) ou CQ (n = 377), e 498 pacientes não receberam tratamento. Em uma análise de regressão multivariada, observou-se que não houve efeito significativo de HCQ/CQ sobre a mortalidade na enfermaria. No entanto, a HCQ foi associada a uma diminuição significativa do risco de transferência para a UTI (Hazard ratio (HR) = 0,47, IC 95% = 0,27 - 0,82, p = 0,008), quando comparado ao grupo controle. Este efeito não foi encontrado no grupo CQ (HR = 0,80; IC 95% = 0,55- 1,15, p = 0,207) e permaneceu

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

significativo após análise de risco competitiva. Segundo os autores, os resultados deste estudo observacional demonstram a falta de efeito da HCQ/CQ na mortalidade fora da UTI. No entanto, foi observado que o uso de HCQ- mas não de CQ- está associado a uma redução de 53% do risco de transferência de pacientes com a COVID-19 da enfermaria regular para a UTI. Os autores destacam que estudos prospectivos recentes relataram mortalidade por todas as causas em 28 dias, portanto, dados prospectivos adicionais sobre o efeito inicial da HCQ na prevenção da transferência para a UTI ainda são necessários.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. São limitações deste estudo: apesar de fatores de confusão, como idade, sexo, ocorrência de AVC, diabetes, asma, etc., terem sido identificados e considerados nas análises, por se tratar de um estudo observacional, não se pode excluir a possibilidade da existência de fatores residuais não medidos, como incidência de hipertensão ou efeitos de tratamentos crônicos não considerados. Outra limitação do estudo foi a falta de dados sobre a segurança (avaliação dos efeitos adversos) relacionados ao tratamento. Por fim, os autores relatam a necessidade de comprovação desses resultados, por meio de estudos randomizados e controlados.

IBUPROFENO E PARACETAMOL

COORTE RETROSPECTIVA \ *ISRAEL*

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram se a administração de ibuprofeno a pacientes com a COVID-19 foi associada a piores resultados clínicos, em comparação com paracetamol, ou o não uso de antipirético. Um total de 403 pacientes foram avaliados no estudo, dos quais 316 não fizeram uso de ibuprofeno e 87 fizeram. Pacientes que tomaram ibuprofeno (concentrações não relatadas) a qualquer momento durante o curso de sua doença, tinham características semelhantes àqueles que não receberam ibuprofeno, exceto pelo fato de que 79% dos pacientes que usaram ibuprofeno tiveram febre, mas apenas 35% dos pacientes que evitaram o uso de ibuprofeno relataram febre ($p < 0,001$). No grupo ibuprofeno, 3 (3,4%) pacientes morreram, enquanto no grupo de pacientes sem ibuprofeno 9 (2,8%) morreram ($p = 0,95$). Nove (10%) pacientes do grupo ibuprofeno precisaram de suporte respiratório, em comparação com 35 (11%) do grupo sem ibuprofeno. Os autores também compararam pacientes que fizeram uso de ibuprofeno versus pacientes que fizeram uso de paracetamol (concentrações não relatadas). Não houve diferenças de dados demográficos, necessidade de suporte respiratório ou mortalidade entre os grupos. Os autores concluíram que o uso de ibuprofeno não foi associado a piores resultados clínicos, em comparação com paracetamol ou nenhum antipirético.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Não houve identificação e/ou u s o d e estratégias para lidar com fatores de confusão. Os autores citam que viés de memória e pequeno tamanho amostral também foram limitações do estudo.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA(IECA) E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (BRA)

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *GRÉCIA*

Trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar se o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) afetam o curso clínico da infecção por SARS-CoV-2. Para isso, as bases de dados PubMed e Cochrane, e a literatura cinzenta foram pesquisadas para identificar ensaios randomizados controlados ou estudos observacionais que avaliaram a associação entre o uso de IECA ou BRAs e o risco para os principais desfechos clínicos (infecção, hospitalização, admissão na UTI, óbito) em pacientes adultos durante a pandemia de COVID-19. Além disso, foi realizada uma análise geográfica dos resultados de um subgrupo. Assim, foram incluídos 25 estudos observacionais. De maneira geral, os inibidores da ECA e ARBs não foram associados a chances aumentadas de infecção por SARSCoV- 2, internação hospitalar, doença grave ou crítica, internação em UTI e morte relacionada ao SARS-CoV-2. Nos países asiáticos, o uso de inibidores da IECA/BRAs diminuiu as chances de doença grave e morte (OR: 0,37; IC 95% 0,16–0,89, I^2: 83% e OR: 0,62, IC95%: 0,39–0,99, I^2 = 0%, respectivamente), ao passo que aumentaram as chances de admissão na UTI na América do Norte, e morte na Europa (OR: 1,75; IC 95%: 1,37–2,23, I^2 = 0% e OR: 1,68, IC95%: 1,05–2,70, I^2 = 82%, respectivamente). Ademais, os IECA podem ser protetores em relação à morte relacionada ao SARS-CoV-2 em comparação com os BRAs, embora o resultado seja marginalmente insignificante (OR: 0,86, IC 95% 0,74–1,00, I^2 = 0%). Os autores concluem que, de maneira geral, os IECA e BRA tem efeito neutro sobre o curso clínico ou mortalidade por COVID-19. No entanto, a análise de subgrupo revelou diferenças entre continentes diferentes; como nos países asiáticos, eles diminuíram as chances de doença grave ou crítica e morte, enquanto na América do Norte e Europa, eles aumentaram as chances de admissão na UTI e morte. Contudo, os autores alertam que os estudos avaliados foram observacionais e que estudos bem desenhados, randomizados e controlados são necessários para confirmar ou se opor a esses resultados.[26]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2: a critical appraisal tool for systematic reviews, o estudo atendeu 13 de 16 critérios. As limitações observadas foram a falta de registro prévio do protocolo adotado para condução do estudo; os estudos excluídos não foram apresentados e a fonte de financiamento dos estudos avaliados não foi mencionada.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA), BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA (BRA) E HEPARINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Neste estudo, os autores avaliaram o papel do tratamento crônico com inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e outros preditores clínicos de mortalidade intra-hospitalar em uma coorte de pacientes com COVID-19. Os registros médicos de 575 pacientes consecutivos, de um centro médico italiano, foram avaliados. Dos 575 pacientes, 83 faziam uso de iECA e 71 faziam uso de BRA. O grupo iECA diferiu do grupo que não fez uso de iECA quanto à idade (74,2 ± desvio padrão 11,4 *vs.* 63,2 ± dp 14,4 anos, $p < 0{,}001$) e tempo de hospitalização (11 IQR 8; min 0 max 38 *vs.* 9 IQR 7, min 0 max 57 dias, $p = 0{,}03$). Já o grupo BRA diferiu do grupo que não fez uso de BRA quanto à idade (68,3 ± dp 12 *vs.* 64,4 ± dp 14,8 anos, $p = 0{,}03$) e tempo de início dos sintomas até o acesso ao pronto socorro (7 IQR 6; min 0 max 35 *vs.* 7 IQR 7; min 0 max 30 dias, $p = 0{,}03$). Na análise multivariada de preditores de mortalidade, se observou que quanto mais velha a população, maiores foram as chances de morte (70–80 anos: OR 25,2; IC 95%: 9,8–64,4, $p = 0{,}0001$; > 80 anos: OR 39,5 IC 95% 14,7–106,5, $p = 0{,}0001$). Comorbidades cardiovasculares também foram preditoras de morte (OR 1,9; IC 95%: 1,1–3,3, $p = 0{,}02$). Já a terapia com heparina de baixo peso molecular (0,4 UI/24 horas e ajustada de acordo a resposta de cada paciente) foi vista como protetora (OR 0,4; IC 95%: 0,2-0,6, $p = 0{,}0001$). Os autores concluíram que a ingestão diária de iECA e BRA, no âmbito da COVID-19, não deve ser descontinuada, e que uma administração oportuna de heparina de baixo peso molecular demostrou diminuir a mortalidade hospitalar de pacientes infectados por SARS-CoV-2.[27]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Os grupos de intervenção (iECA e BRA) eram mais velhos do que seus respectivos grupos controles. Como a idade se mostrou preditora de mortalidade, essa foi uma importante limitação do estudo.

INTERFERON KAPPA, TFF2

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um ensaio clínico aberto, randomizado, envolvendo pacientes com COVID-19 moderada que buscou avaliar o efeito sinérgico do interferon kappa (IFN-k), que, segundo os autores, inibe a replicação do SARS-CoV-2 e o TFF2, um polipeptídio que promove o reparo da lesão da mucosa e reduz as respostas inflamatórias. Este estudo foi registrado na plataforma chinesa de ensaios clínicos sob n.º ChiCTR2000030262. Dessa forma, 80 pacientes foram designados em uma proporção de 1:1 para receberem tratamento por inalação de aerossol com IFN-k e TFF2 a cada 24 horas por seis dias consecutivos, além do tratamento padrão (n = 40, grupo experimental) ou tratamento padrão sozinho (n = 40, grupo controle). O tratamento padrão incluiu hidroxicloroquina, agentes antibióticos,

vasopressores, medicamentos antitérmicos, vitamina C, intensificadores do sistema imunológico ou medicamentos tradicionais chineses. A inalação teve início no dia seguinte à admissão hospitalar e foi composta por 5 mg de TFF2 mais 2 mg de IFN-k, dissolvidas em 5 mL de água esterilizada, e o aerossol de combinação foi entregue ao paciente por 20 a 30 min por uma máscara nasal conduzida por um atomizador de ar comprimido médico. O desfecho primário foi o tempo até a conversão negativa de RNA viral para SARS-CoV-2 em todas as amostras clínicas. O desfecho secundário foi o tempo de melhora das imagens de tomografia computadorizada (TC). A eficácia e segurança foram avaliadas para ambos os grupos. O tempo de conversão de RNA viral negativo no grupo experimental (3,8 dias, IC 95%: 2,07–5,53), foi significativamente menor do que no grupo controle (7,4 dias, IC 95%: 4,57–10,23, p = 0,031). A porcentagem de pacientes no grupo experimental com negativação viral foi significativamente maior em comparação com o grupo controle em todos os dias de amostragem (todos os dias durante o período de observação de 12 dias, p = 0,037). Para o desfecho secundário, o grupo experimental teve um tempo significativamente menor até que a melhora fosse observada pela TC (média de 6,21 dias, IC 95%: 5,11–7,31) do que no grupo controle (8,76 dias, IC 95%: 7,57–9,96, p = 0,002). Nenhum desconforto ou complicações durante a inalação do aerossol foi relatado por nenhum paciente experimental. Os autores concluem que o tratamento com IFN-k combinado com TFF2 é capaz de facilitar a melhora clínica (tempo para negativação do vírus, melhora pela TC, redução do tempo de internação) e, assim, resultar em alta precoce do hospital.[28]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta moderado a alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador; (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Processo aberto (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto).

INTERFERON SUPERCOMPOSTO RECOMBINANTE (RSIFN-CO)

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um ensaio multicêntrico, randomizado e controlado para avaliar a eficácia e a segurança do interferon supercomposto recombinante (rSIFN-co) comparado ao interferon alfa tradicional (IFN-a), para o tratamento da COVID-19 moderada a grave. Este estudo está registrado na base de dados chinesa de ensaios clínicos sob n.º ChiCTR2000029638. As características clínicas adotadas para classificação da COVID-19 moderada foram febre, sintomas respiratórios e pneumonia radiográfica, enquanto a grave foi classificada por dispneia, frequência respiratória acima de 30 por

minuto, saturação de oxigênio ≤ 94% e PaO2/FiO2 menor que 300mmHg. Os pacientes receberam rSIFN-co nebulizado (12 milhões de UI, 2x/d) ou interferon alfa nebulizado (interferon alfa-2a ou interferon alfa-2b, 5 milhões de UI, 2x/d) imediatamente após a randomização e por não mais de 28 dias. Além do interferon, todos os pacientes receberam lopinavir/ritonavir (400/100 mg, 2x/d) ou umifenovir (200 mg, 3x/d). O desfecho primário foi o tempo para melhora clínica e os desfechos secundários incluíram a taxa geral de melhora clínica avaliada no dia 28, o tempo para melhora radiológica e conversão negativa de ácido nucleico do vírus e eventos adversos. Assim, 94 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave foram incluídos no conjunto de segurança (46 pacientes designados para o grupo rSIFN-co, 48 para o grupo interferon alfa). Os autores reportam que o tempo para melhora clínica no grupo rSIFN-co foi menor do que no grupo IFN-a (mediana, 11,5 dias *vs* 14,0 dias; HR: 1,76; ICQ 95%: 1,10–2,81; p = 0,019). A taxa geral de melhora clínica no dia 28 foi melhor no grupo rSIFN-co do que no grupo interferon alfa (93,5% *vs.* 77,1%; diferença, 16,4%; IC 95%: 3% a 30%). Ademais, o tempo para a melhora radiológica, e o tempo para a conversão negativa do ácido nucleico do vírus também foram mais curtos no grupo rSIFNco (8,0 dias *vs.* 10,0 dias, p = 0,002; 7,0 dias *vs.* 10,0 dias, p = 0,018, respectivamente). Os eventos adversos foram relatados em 13 (28,3%) pacientes no grupo rSIFN-co e 18 (37,5%) pacientes no grupo interferon alfa, e nenhum paciente foi a óbito durante o estudo. Os autores concluem que a adição de rSIFN-co ao tratamento com agentes antivirais é seguro e mais eficiente do que o uso de IFN-a antivirais no tratamento da COVID-19 moderada a grave.[29]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador; (risco de viés baixo). 2. Ocultação de alocação: Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento incompleto- equipe médica não foi cegada (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto). Estudo não avaliado por pares.

IVERMECTINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BANGLADES*

Este estudo avaliou o resultado de casos de COVID-19 leves a moderados, tratados com ivermectina, em comparação com o tratamento usual. Pacientes atendidos em um complexo de saúde de Upazila, Bangladesh, entre 1º de maio de 2020 até o final de julho de 2020, com COVID-19 confirmada por RT-PCR, foram randomizados em braços controle e intervenção. No braço de intervenção, foi

administrada ivermectina (200 ?g/kg em dose única por via oral), além dos cuidados habituais e acompanhamento até a completa recuperação. No 10º dia após o primeiro teste, foi repetido o RT-PCR. Um total de 62 pacientes com COVID-19 leve a moderada foram incluídos no estudo. Havia 30 pacientes no braço controle e 32 pacientes no braço de intervenção. O tempo total de recuperação dos pacientes, desde o início dos sintomas até a sua resolução completa, no braço de intervenção foi de 10,09 ± 3,236 dias, em comparação com 11,50 ± 5,32 dias no braço de controle, (IC 95%-0,860, 3,627, $p > 0,05$) sem diferença significativa. O tempo médio de recuperação após a inscrição no braço de intervenção foi de 5,31 ± 2,48 dias, que também não diferiu significativamente do braço controle de 6,33 ± 4,23 dias (IC de 95%-0,766, 2,808, $p > 0,05$). Os resultados de RT-PCR de repetição, negativos, não foram significativamente diferentes entre os braços de controle e intervenção (controle 90% *vs.* intervenção 95%, $p > 0,05$). Os autores concluem que a adição de ivermectina aos cuidados habituais no tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada não mostrou qualquer benefício. No entanto, como o tamanho da amostra era pequena, estudos multicêntricos futuros com um tamanho de amostra maior devem ser realizados para confirmar o resultado.[30]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica (alto risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo. Os pacientes receberam supressor de tosse e doxiciclina (100mg 12/12h por 7 dias) (alto risco de viés).

IVERMECTINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *BANGLADESH*

O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia clínica da ivermectina em pacientes com COVID-19. Duzentos e quarenta e oito pacientes adultos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR foram recrutados em um centro médico em Mymensingh, Bangladesh, de abril a junho de 2020. Cento e quinze pacientes foram tratados com ivermectina (12 mg em dose única, logo após a admissão hospitalar) e tratamento padrão, enquanto que 133 pacientes receberam só tratamento padrão. O tratamento padrão foi ofertado conforme necessidade individual e incluiu antipiréticos para febre, anti-histamínicos para tosse e antibióticos para controlar infecções secundárias. A mediana da idade dos pacientes era de 35 anos (IQR 30–43) e 60% eram homens. Durante a admissão, não houve diferenças significativas nos perfis de pacientes apresentando sintomas, comorbidades e parâmetros hemato-bioquímicos dos

dois grupos de tratamento. Nenhum dos pacientes tratados com ivermectina apresentou patologia progressiva. Por outro lado, 9,8% dos pacientes no tratamento padrão desenvolveram pneumonia e 1,5% tiveram AVC isquêmico. Menos pacientes tratados com ivermectina necessitaram de suporte com oxigênio inalatório (9,6% *vs.* 45,9), desenvolveram dificuldade respiratória (2,6% *vs.* 15,8%) ou necessitaram de tratamento antibiótico (15,7% *vs.* 60,2%) e tratamento intensivo (0,9% *vs.* 8,3%). Pacientes que receberam ivermectina também se tornaram SARS-CoV-2 negativos mais rapidamente (mediana 4 *vs.* 15 dias; IC de 95%, 8,97–10,59; $p < 0,001$) e permaneceram menos tempo no hospital (mediana de 9 *vs.* 15 dias; IC de 95%, 5,09–7,51; $p < 0,001$). Além disso, a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo ivermectina (0,9% *vs.* 6,8%; $p < 0,05$). Os autores sugerem que a ivermectina pode ser considerada um tratamento para o SARS-CoV-2, para prevenir complicações respiratórias graves e transmissão comunitária. Reforçam que um estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado deve ser feito para confirmar os achados deste trabalho.[31]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 7 de 11 critérios. Os autores não identificaram os fatores de confusão do estudo e não apresentaram estratégias para lidar com eles. O tratamento padrão recebido por todos os pacientes, foi administrado de acordo com a necessidade, sendo que o antipirético, o anti-histamínico e o antibiótico podem ter sido administrados de forma diferente entre os grupos. Alguns pacientes apresentavam uma ou mais doenças crônicas, como hipertensão, diabetes, asma e hiperlipidemia, e não está claro como eles foram distribuídos entre os dois grupos. Além disso, o acompanhamento após a alta hospitalar foi feito com apenas 61 pacientes do grupo ivermectina e nenhum paciente do grupo controle.

IVERMECTINA, DOXICICLINA, HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BANGLADESH*

Neste ensaio clínico randomizado, aberto e não controlado por placebo, os autores investigaram a eficácia da terapia combinada de ivermectina (IVE) e doxiciclina (DOX) comparada com o tratamento padrão, hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZT), entre os casos leves e moderados de pacientes com COVID-19, em um complexo de saúde de Bangladesh. Pacientes com comorbidades não foram incluídos no estudo. Os pacientes tratados com IVE (única dose de 200 ugm/kg) e DOX (100 mg duas vezes ao dia por 10 dias), compuseram o grupo A (*n* = 60). Enquanto os pacientes que receberam o tratamento padrão (HCQ: 400 mg no primeiro dia, seguido por 200 mg duas vezes ao dia por nove dias; AZT: 500 mg diariamente durante cinco dias), formaram o grupo B. No Grupo A haviam 43 homens (71,67%), e a idade média foi de 35,72 (± 15,1) anos. No Grupo B, homens correspondiam a 83,93% dos pacientes, e a idade média era de 31,91 (± 12,72) anos. Além disso, no Grupo A haviam 49 pacientes sintomáticos e 11 pacientes assintomáticos, e no grupo B, 42 sintomáticos e 14 assintomáticos. No Grupo A, a recuperação (PCR negativa) foi de 100% (60/60) dos pacientes, com tempo médio de recuperação

de 8,93 (8 a 13) dias. Eventos adversos atribuídos à terapia ou progressão da doença incluíram letargia em 14 (23,3%), náusea em 11 (18,3%) e vertigem ocasional em 7 (11,66%) dos pacientes. No Grupo B, a taxa de recuperação foi de 96,36% (54/56), com duração média de 9,33 (5 a 15) dias. Os efeitos adversos causados pela medicação ou progressão da COVID-19 foram visão turva leve e dor de cabeça em 13 (23,21%), letargia e tontura em 22 (39,2%), palpitações ocasionais leves em 10 (17,85%) e náuseas e vômitos em 9 (16,07%). A duração média da recuperação sintomática foi de 5,93 (5 a 10) dias no Grupo A e 6,99 (4 a 12) dias no Grupo B ($p = 0,071$). Os autores concluíram que a terapia combinada de IVE mais DOX apresentou melhores resultados no alívio dos sintomas, encurtamento da recuperação e menos efeitos adversos em comparação com a terapia combinada de HCQ e AZT.[32]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Sequência gerada por alguma regra baseada no número do prontuário do hospital ou clínica (alto risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Processo aberto (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados, que são de interesse da revisão, foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés). Vale ressaltar que este estudo ainda não foi avaliado por pares.

METFORMINA

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ *CHINA*

Este estudo teve como objetivo determinar o efeito da metformina em pacientes diabéticos com a COVID-19. Foram inscritos 110 pacientes hospitalizados com a COVID-19 e diabéticos em tratamento hipoglicêmico com metformina, ou outro fármaco antidiabético, para um estudo de caso-controle. O desfecho primário foi a ocorrência de complicações com risco de morte. Não houve diferenças entre os dois grupos com relação a idade, sexo, comorbidades e gravidade clínica na admissão. As concentrações de glicose no sangue e de desidrogenase láctica (LDH) do grupo metformina foram maiores do que aqueles do grupo não metformina na admissão. Outros parâmetros laboratoriais na admissão e tratamentos após a admissão não foram diferentes entre os dois grupos. A porcentagem de casos que experimentaram complicações com risco de vida foi significativamente maior no grupo da metformina (28,6% (16/56) versus 7,4% (4/54), $p = 0,004$) no controle. A terapia antidiabética com metformina foi associada a um maior risco de progressão da doença em pacientes COVID-19 com diabetes durante a hospitalização (*odds ratio* ajustada = 3,964, IC 95% 1,034–15,194, $p = 0,045$). Os resultados sugerem um risco de segurança potencial para a metformina, associado a um maior risco de progressão da COVID-19 para a forma grave. Os autores relatam que o tratamento com metformina deve ser suspendido em pacientes com COVID-19 para prevenir a progressão da doença.[33]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Control Studies*, o estudo contempla 8 de 10 critérios. Os fatores de confusão não foram identificados e não foram apresentadas alternativas para lidar com eles. Cabe lembrar que os pacientes do grupo não-metformina receberam outros antidiabéticos durante o estudo e este pode ter sido um fator de confusão não avaliado. Além disso, o estudo apresenta como fator limitante o número reduzido de pacientes.

METILPREDNISOLONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *IRÃ*

O objetivo deste estudo foi apresentar os resultados de um ensaio clínico de fase 2, duplocego, randomizado, sobre a eficácia do pulso de metilprednisolona (MTP) em pacientes com a COVID-19 e insuficiência respiratória grave, sob o registro IRCT20200406046963N1. Os critérios de inclusão foram pacientes adultos (idade ≥18 anos) com COVID-19 moderada ou grave com PaO_2/ FiO_2 < 300, e doença progressiva que não responde ao tratamento padrão, internados na unidade de terapia intensiva (UTI), com previsão de necessidade de intubação nas próximas 24 horas. Foram excluídos pacientes com diabetes mellitus não controlado, sangramento gastrointestinal ativo, história de hipersensibilidade a corticosteroides, desequilíbrios eletrolíticos graves, procalcitonina acima de 0,5, infecção bacteriana ativa, viral (HIV, hepatite) ou fúngica. Foi realizada alocação aleatória entre os grupos controle e intervenção. O grupo controle recebeu tratamento padrão para COVID-19 que incluiu Kaletra (lopinavir/ ritonavir) diariamente, hidroxicloroquina 400 mg diariamente, azitromicina 500 mg por dia; e o grupo da intervenção recebeu tratamento padrão mais MTP (1.000 mg/dia/3 dias) e prednisolona (PRED) oral (1mg/kg), com redução da dose em dez dias. Os resultados de interesse do estudo foram a eficácia do tratamento na taxa de mortalidade, saturação de O_2 no sangue e necessidade de oxigenoterapia adicional. As alterações da pontuação do SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) foram avaliadas antes e durante o estudo. Além disso, os parâmetros radiográficos e laboratoriais, incluindo creatina fosfoquinase (CPK), lactato desidrogenase (LDH) e creatinina sérica (SrCr), bilirrubina total e direta foram estudados. Dos 29 pacientes recrutados no estudo, 14 foram alocados no grupo intervenção e 15 no grupo controle. A média de idade dos participantes foi de 64,0 (3 ± 13,545), os casos tiveram idade média de 61,07 (± 12,83) e os controles (66,80 ± 14,03). Os pacientes com pulso de MTP tinham pressão arterial sistólica (p = 0,018) e diastólica (p = 0,001) significativamente maior que os controles. A necessidade de FiO_2 no grupo intervenção caiu de 90–50%, e a necessidade de pressão expiratória final positiva (PEEP) diminuiu de 10 cm H_2O para 5 cm H_2O, a escala de Coma de Glasgow (GCS) do grupo intervenção melhorou significativamente (p < 0,001) desde a administração da MTP (GCS 15 *vs.* 10 no grupo controle), assim, nenhum desses pacientes necessitou de ventilação mecânica e não houve mortalidade entre os pacientes tratados com MTP, enquanto a mortalidade foi alta no grupo controle. Os autores concluíram a partir dos resultados do estudo, que foi demonstrado que o pulso de MTP em pacientes da COVID-19, com insuficiência respiratória grave, melhora substancialmente a condição clínica, incluindo GCS e SpO_2.[34]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés alto. 1. Geração da sequência aleatória: geração de número randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Os autores mencionam que se trata de um estudo duplo cego, porém a informação é insuficiente para julgar o risco de viés (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: O estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: não foi informado o SOFA dos pacientes e sim o Glasgow, um dos parâmetros incluídos no SOFA (alto risco de viés). 7. Outras fontes de viés: número limitado de pacientes, tempo de seguimento curto considerando que alguns pacientes podem ficar internados por mais de 10 dias, o número de óbitos ou a taxa de mortalidade do grupo controle não foi apresentada. É importante destacar ainda que este artigo é uma pré-impressão, portanto, ainda não foi submetido à revisão por pares, os achados não devem ser considerados conclusivos ou usados para informar a prática clínica como informações validadas.

RIBARIVINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, INTERFERON-ALPHA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, aberto, realizado em um único centro, com o objetivo de comparar a eficácia de três regimes de tratamento antiviral em pacientes com a COVID-19 leve a moderada. Cento e um pacientes foram randomizados em três grupos: ribavirina mais interferon-α (RBV+ IFN-α, *n* =33), lopinavir/ritonavir mais IFN-α (LPV/r + IFN-α, *n* = 36) e ribavirina mais LPV/r e IFN-α, em uma proporção de 1:1:1 (RBV+ LPV/r + IFN-α). A RBV foi administrada IV em uma dose de ataque de 2g, seguida por doses orais de 400-600 mg, a cada 8 horas, dependendo do peso corporal dos pacientes, por 14 dias. O LPV/r foi administrado por via oral na dose de 400 mg/100 mg por dose, duas vezes ao dia, durante 14 dias. O IFN-α foi administrado por inalação por atomização na dose de 5 milhões de U ou 50 mg por dose, duas vezes ao dia, durante 14 dias. Os pacientes também poderiam receber oxigenoterapia com cânula nasal e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais, conforme exigido por suas condições clínicas. Os pacientes foram acompanhados por 28 dias após o início do tratamento. As características clínicas e laboratoriais basais dos pacientes foram comparáveis entre os grupos. O intervalo médio da linha de base até a negativação do SARS-CoV-2 foi de 12 dias no grupo LPV/r + IFN-α, em comparação com 13 dias e 15 dias nos grupos RBV + IFN-α e RBV + LPV/r + IFN-α, respectivamente (p = 0,23). A taxa de negativação do SARS-CoV-2 no grupo LPV/ r + IFN-α (61,1%) foi maior do que no grupo RBV + IFN-α (51,5%) e no grupo RBV + LPV/r + IFN-α (46,9%) no dia 14. No entanto, a diferença na taxa de negativação do SARS-CoV-2 entre os grupos não foi estatisticamente significativa. O grupo tratado com RBV + LPV/r + IFN-α desenvolveu uma taxa significativamente maior de eventos adversos gastrointestinais do que os grupos LPV/r +

IFN-α e RBV + IFN-α. Os resultados indicam que não há diferenças significativas entre os três regimes em termos de eficácia antiviral em pacientes com COVID-19 leve a moderada, embora a possibilidade de esses três regimes terem eficácia antiviral semelhante não possa ser definitivamente excluída. Além disso, a combinação de RBV e LPV/r está associada a um aumento significativo nos eventos adversos gastrointestinais, sugerindo que RBV e LPV/r não devem ser coadministrados em pacientes com COVID-19 simultaneamente.[35]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador; (risco de viés baixo). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento incompleto - a equipe do laboratório que realiza testes quantitativos ou qualitativos não conhecia a alocação do tratamento, enquanto a equipe médica não foi cegada (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo. Além dos pacientes receberem anti-inflamatórios não esteroidais em diferentes doses, a depender da condição de saúde, os resultados para as análises de negativação viral e efeitos adversos são apresentados em gráficos de porcentagem, sem demonstração de média e desvio padrão por grupo/ condição clínica, embora os autores falem de diferença significativa, além de ser um ensaio clínico conduzido em apenas um centro (alto risco de viés).

SITAGLIPTINA

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ *ITÁLIA*

O estudo teve como objetivo explorar novas abordagens terapêuticas para pacientes com diabetes tipo 2 que contraíram COVID-19. Neste estudo multicêntrico, a sitagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase 4, altamente seletivo, foi administrada via oral em conjunto com o tratamento padrão (por exemplo, insulina) no momento da hospitalização de pacientes com diabetes tipo 2 que contraíram COVID-19. Cada centro também recrutou, na proporção de 1:1, indivíduos não tratados que passaram a compor o grupo controle; pareados por idade e sexo. Todos os pacientes apresentavam pneumonia e saturação de oxigênio < 95%, ao respirarem ar ambiente ou ao receberem suporte de oxigênio. Os desfechos primários foram alta hospitalar/óbito e melhora dos desfechos clínicos, definida como aumento de, pelo menos, dois pontos em uma escala ordinal modificada de sete categorias. Os dados foram coletados retrospectivamente de pacientes que receberam sitagliptina, entre 1 de março e 30 de abril de 2020. Dos 338 pacientes consecutivos com diabetes tipo 2 e COVID-19 admitidos em

hospitais do norte da Itália incluídos neste estudo, 169 receberam sitagliptina (50 mg ou 100 mg 1x ao dia), enquanto 169 estavam em tratamento padrão. O tratamento com sitagliptina no momento da hospitalização foi associado à redução da mortalidade (18% *vs.* 37% dos pacientes falecidos; razão de risco 0,44 [IC 95% 0,29–0,66]; P 5 0,0001), com uma melhora nos resultados clínicos (60% *vs.* 38% de pacientes com melhora; P 5 0,0001), e com maior número de altas hospitalares (120 *vs.* 89 de pacientes que receberam alta; P 5 0,0008) em comparação com pacientes que receberam atendimento padrão, respectivamente. Segundo os autores, *n* o s pacientes com diabetes tipo 2 internados no hospital para COVID-19, o tratamento com sitagliptina no momento da hospitalização foi associado a redução da mortalidade e melhores resultados clínicos em comparação com o tratamento suporte padrão. Os efeitos da sitagliptina em pacientes com diabetes tipo 2 e COVID-19 devem ser confirmados em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo que já está em andamento.[36]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta JBI Systematic Reviews Checklist for Case Control Studies, o estudo contempla 8 de 10 critérios. Os autores não discutem e não apresentam alternativas para lidar com os fatores de confusão que podem ter influenciado na interpretação dos resultados porque havia diferença entre os grupos, como o uso beta-bloqueadores, antivirais e HCQ.

SOLUÇÃO SALINA ELETROLISADA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *MÉXICO*

Neste ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, de fases I e II, os autores avaliaram a eficácia do tratamento com solução salina eletrolisada combinada com cuidados médicos usuais, versus apenas cuidados médicos usuais em pacientes ambulatoriais com COVID-19. Este estudo está registrado como TX-COVID19: RPCEC00000309 no banco de dados do Registro de Ensaios Clínicos de Cuba. Os pacientes alocados no grupo intervenção receberam a solução salina eletrolisada ou por nebulização (5 mL, quatro vezes ao dia, por 10 dias) ou por via intravenosa (15 mL, uma vez ao dia, por sete dias) e os cuidados médicos usuais. Já os pacientes do grupo controle, foram tratados apenas com os cuidados usuais. Esses cuidados correspondiam ao uso de paracetamol, drogas anti-inflamatórias, esteroides, azitromicina, cloroquina, ivermectina e antivirais. Noventa e oito pacientes foram randomizados: 45 pacientes no grupo experimental e 39 pacientes do grupo de controle. Os grupos foram semelhantes em relação aos dados demográficos, presença de comorbidades e cuidados médicos usuais. No grupo controle, 30,8% dos pacientes tiveram pior progressão da doença (hospitalização ou óbito), em comparação com 11,1% dos pacientes que receberam a terapia experimental (p = 0,020). Em relação apenas aos pacientes internados, o intervalo de tempo entre a inclusão no estudo e a internação foi menor no grupo controle, em comparação com o grupo experimental (4,6 ± 1,5 *vs.* 9,0 ± 5,1 dias, respectivamente; p = 0,015). A morte ocorreu em 12,8% dos pacientes do grupo controle e em 0% dos pacientes do grupo experimental (p = 0,019). Os autores concluíram que o tratamento experimental com solução salina eletrolisada não produziu efeitos adversos graves e reduziu significativamente a sintomatologia e o risco de pior progressão (hospitalização e óbito) em pacientes ambulatoriais com a COVID-19.[37]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta um risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Processo aberto (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível a ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 5. Desfechos incompletos: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (risco de viés incerto). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados, que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés). Estudo ainda não avaliado por pares.

TERAPIA ANTICOAGULANTE (ENOXAPARINA)

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BRASIL*

O estudo teve como objetivo avaliar se a anticoagulação terapêutica poderia melhorar a troca gasosa em comparação com a tromboprofilaxia anticoagulante padrão, reduzindo a necessidade de manter ventilação mecânica em pacientes com COVID-19 grave. Neste estudo de fase II, aberto, pacientes COVID-19 que precisavam de ventilação mecânica foram randomizados para receber enoxaparina terapêutica ou a tromboprofilaxia anticoagulante padrão. A troca gasosa ao longo do tempo foi avaliada por meio da razão da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) para a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) na linha de base, 7 e 14 dias após a randomização, o tempo até a liberação bem-sucedida da ventilação mecânica e os dias sem ventilação. Dez pacientes receberam o tratamento com enoxaparina (1mg/kg por até 14 dias chegando a dose máxima de 140 BID) e dez pacientes receberam anticoagulação profilática (heparina 5000 a 7500 UI TID ou oxaparina – 40 mg OD ou BID). Houve um aumento estatisticamente significativo na relação PaO_2/FiO_2 ao longo do tempo no grupo terapêutico (163 [intervalo de confiança de 95%- IC 133–193] no início do estudo, 209 [IC 95% 171–247] após 7 dias e 261 [IC de 95% 230–293] após 14 dias), *p* = 0,0004. Em contraste, essa melhora não foi observada ao longo do tempo no grupo profilático (184 [IC de 95% 146–222] no início do estudo, 168 [IC de 95% 142–195] após 7 dias e 195 [IC de 95% 128–262] após 14 dias), p = 0,487. Os pacientes do grupo terapêutico tiveram uma taxa mais alta de liberação bem-sucedida da ventilação mecânica (taxa de risco: 4,0 [IC 95% 1,035-15,053]), *p* = 0,031 e mais dias sem ventilação (15 dias [intervalo interquartil IQR 6–16] versus 0 dias [IQR 0–11]), *p* = 0,028 quando comparado ao grupo profilático. Os resultados sugerem que a enoxaparina terapêutica melhora a troca gasosa e diminui a necessidade de ventilação mecânica em pacientes COVID–19 grave. Os autores reforçam que um ensaio clínico maior é urgentemente necessário para avaliar a terapia anticoagulante em pacientes graves com COVID-19.[38]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés alto a moderado. 1. Geração da sequência aleatória: (risco de viés baixo). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados (risco de viés baixo). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (aberto) e número pequeno de pacientes (total de 10 pacientes em cada grupo) (alto risco de viés).

TERAPIA ANTICOAGULANTE (HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR)

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Trata-se de um estudo retrospectivo que buscou avaliar o escore de coagulopatia induzida por sepse (SIC) ou valores de dímero-D como fatores para triagem de pacientes com COVID-19 grave que poderiam se beneficiar de uma terapia anticoagulante. Assim, um total de 449 pacientes (181 mulheres e 268 homens) classificados como COVID-19 grave (definida como frequência respiratória ≥ 30 respirações/min; saturação arterial de oxigênio ≤ 93% em repouso e PaO_2 / FiO_2 ≤ 300 mm Hg) foram incluídos no estudo. Desses, 99 (22,0%) pacientes receberam tratamento com heparina por pelo menos 7 dias, dos quais 94 receberam heparina de baixo peso molecular (40–60 mg de enoxaparina por dia); e cinco receberam heparina não fracionada (10.000–15.000 U/ d), por 7 dias ou mais. Todos os pacientes receberam antivirais e terapias de suporte adequadas após a admissão hospitalar, porém não houve descrição de quais medicamentos foram administrados. Os parâmetros dos testes de coagulação e características clínicas entre sobreviventes e não sobreviventes foram examinados em um modelo de regressão logística multivariada, sendo que o D-dímero, tempo de protrombina e idade foram positivos, e a contagem de plaquetas foram negativamente correlacionados com mortalidade de 28 dias. Nenhuma diferença na mortalidade em 28 dias foi encontrada entre usuários e não usuários de heparina (30,3% *vs.* 29,7%, p = 0,910), porém a mortalidade de 28 dias de usuários de heparina foi menor do que não usuários em pacientes com pontuação SIC ≥ 4 (40,0% *vs.* 64,2%, p = 0,029), ou dímero-D > 6 vezes do limite superior do normal (32,8% *vs.* 52,4%, p = 0,017). Assim, os autores concluem que a terapia anticoagulante, principalmente com heparina de baixo peso molecular, parece estar associada a um melhor prognóstico em pacientes com COVID-19 grave que atendem aos critérios SIC ou com valores de dímero-D acentuadamente elevado.[39]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, todos os critérios foram contemplados. Contudo, os autores apontam que, devido a natureza retrospectiva do estudo, existe um potencial viés de seleção; por exemplo, a heparina de baixo peso molecular pode tender a ser usada em pacientes com sintomas específicos ou histórico médico, não controlado pelos autores. Ademais, a influência de outras terapias nesses pacientes não foi avaliada, e é possível que alguma mudança não farmacológica tenha ocorrido no manejo dos pacientes à medida que os médicos aprenderam mais sobre esta doença, o que não pôde ser controlado.

TERAPIA ANTICOAGULANTE (HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR, HEPARINA NÃO FRACIONADA, FONDAPARINUX)

REVISÃO SISTEMÁTICA \ SUIÇA

De acordo com os autores deste artigo, em muitos hospitais, um alto número de eventos de tromboembolismo venoso (TEV) foi observado entre pacientes internados com pneumonia por COVID-19, em estado crítico. Os objetivos desta revisão sistemática foram (1) resumir o risco relatado de TEV associado a infecções por COVID-19 e (2) resumir documentos de orientação sobre tromboprofilaxia em pacientes com COVID-19. Para tal, buscas foram realizadas em duas bases de dados (Pubmed e EMBASE), entre 1º de janeiro de 2019 a 30 de abril de 2020, no intuito de selecionar qualquer estudo observacional ou intervencional que tenham relatado o risco (incidência, proporção ou probabilidade cumulativa) de tromboembolismo venoso (embolia pulmonar [EP] e/ou trombose venosa profunda [TVP]) em pacientes internados, ou em pacientes ambulatoriais com sintomas de COVID-19. Como resultados, os autores descreveram que foram encontrados 11 estudos (1 ensaio clínico, 7 coortes retrospectivas e 3 coortes prospectivas), que incluíram um total de 1369 pacientes internados. Os diagnósticos de COVID-19 e de TEV eram de alta qualidade, mas o acompanhamento desses pacientes muitas vezes não foi claro. A maioria dos estudos relatou tromboprofilaxia hospitalar universal. Esses estudos relataram o uso de heparina de baixo peso molecular, heparina não fracionada e fondaparinux, principalmente. Entre todos os pacientes internados e entre pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) com COVID-19, os riscos relatados de TEV foram de 4,4-8,2% (três estudos) e 0–35,3% (seis estudos), respectivamente. Dois estudos avaliaram, pelo menos parcialmente, o TEV em pacientes internados em UTI com COVID-19 e encontraram riscos de 24,7–53,8%. Os autores informaram que encontraram 12 diretrizes para tromboprofilaxia de pacientes com COVID-19. A maioria sugeriu tromboprofilaxia farmacológica universal em todos os pacientes internados com COVID-19, mas houve heterogeneidade na intensidade sugerida de tromboprofilaxia: sete aconselharam considerar doses intensificadas de heparina de acordo com a gravidade clínica ou biológica da doença, especialmente no ambiente de UTI. Os autores concluíram que o tromboembolismo venoso muito comumente complica o curso clínico de pacientes hospitalizados com COVID-19, apesar da tromboprofilaxia. O risco parece ser maior entre pacientes internados em estado crítico. Não foram encontradas estimativas de riscos entre pacientes ambulatoriais. Muitas

questões permanecem não resolvidas, conforme delineado pela heterogeneidade encontrada nas diretrizes nacionais e internacionais. Segundo os autores, esta situação exige ensaios clínicos randomizados rápidos, que comparem diferentes esquemas de tromboprofilaxia em pacientes internados com a COVID-19.[40]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 5 de 16 critérios, sendo que 3 deles não foram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. São limitações do estudo: a questão da pesquisa, e os critérios de inclusão da revisão que não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo de revisão; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões; os autores não informaram se alguma técnica foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos; o financiamento dos estudos individuais não foi declarado; os autores não levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão; por fim, não há discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão.

TERAPIA ANTICOAGULANTE (HEPARINA), CORTICOSTERÓIDES

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESTADOS UNIDOS*

Neste estudo, os autores relataram o impacto do tratamento anticoagulante (TAC), da profilaxia anticoagulante (PAC) e do não uso dessas medidas (controle) na mortalidade de pacientes com COVID-19. Para isso, uma análise transversal e unicêntrica foi realizada a partir de dados de pacientes falecidos em um hospital nos Estados Unidos. Pacientes que tiveram agravamento da insuficiência respiratória, necessidade iminente ou real de ventilação mecânica, e piora da insuficiência renal e/ou dímero-D > 6 vezes o limite superior normal (> 3.000 ng/mL) receberam TAC. Esse tratamento foi heparina não fracionada (1 mg/kg duas vezes ao dia ou 1,5mg/kg uma vez ao dia, durante cinco dias). Já a PAC foi definida como injeção subcutânea de heparina não fracionada em doses de 5.000 unidades, duas ou três vezes ao dia, ou enoxaparina subcutânea em doses de 30 a 40 mg, uma vez ao dia. Os pacientes do grupo TAC apresentaram maior índice de massa corporal, mais tempo de UTI e maior proporção de tratamento com corticosteroides, em comparação com o grupo que não recebeu TAC. A análise multivariada demonstrou que PAC (HR = 0,29; IC 95%: 0,15–0,58; $p < 0,001$) e TAC (HR = 0,15; IC 95%: 0,07–0,32; $p < 0,001$) em comparação com nenhum anticoagulante foram preditores de maior tempo até a morte dos pacientes. A duração do tratamento com corticosteroides foi igualmente associada ao aumento do tempo até a morte (HR = 0,89; IC 95%: 0,84–0,93; $p < 0,001$). Já o status de fumante, por outro lado, previu um tempo menor para morte (HR = 1,86; IC95%: 1,25–2,8; $p = 0,002$). Nenhuma das outras variáveis sugeridas mostraram um impacto no tempo até a morte no modelo de regressão múltipla. Os autores concluíram que em pacientes falecidos com COVID-19, os anticoagulantes foram associados a um atraso na morte de maneira dose-dependente.[41]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 8 de 8 critérios foram contemplados. Os autores relatam que a seleção de apenas pacientes falecidos torna impossível tirar conclusões sobre o efeito de qualquer modalidade terapêutica na sobrevivência a longo prazo; e que o desenho do estudo permite relatar associações, mas não causalidade.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Acredita-se que a resposta imune que ocorre na COVID-19 leve a uma tempestade de citocinas, que contribui para a gravidade da doença. Dessa maneira, os autores buscaram avaliar se o uso de tocilizumabe (TCZ) oferece benefício em indivíduos com a COVID-19. Para isso, foi realizado um estudo de coorte, em um único centro, no qual os pacientes foram estratificados de acordo com o recebimento de TCZ para tempestade de citocinas, e pareados aos controles usando escores de propensão. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade hospitalar. Foram identificados um total de 84 pacientes que receberam TCZ e 190 pacientes que foram tratados sem o uso de TCZ como parte do manejo da COVID-19. Após o processo de correspondência do escore de propensão, cada grupo incluiu 66 pacientes. A média de idade da população estudada foi de 63 ± 16,2 anos e 36 pacientes (27,3%) eram do sexo feminino. Hipertensão (55%), diabetes mellitus (31%) e doença pulmonar crônica (15%) foram as comorbidades presentes mais comuns. Em termos de mortalidade, houve 18 mortes (27,3%) no grupo com tocilizumabe e 18 mortes (27,3%) no grupo sem tocilizumabe (OR: 1,0; IC 95%: 0,465–2,151; p = 1,00). Uma análise secundária usando todo o conjunto de dados (sem correspondência), incluindo o escore de propensão como um preditor na regressão logística multivariável, produziu resultados semelhantes (OR: 0,98; IC 95%, 0,487–1,972; p = 0,55). Os autores concluem que os resultados deste ensaio não apoiam o uso de tocilizumabe para o tratamento da tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19 e que o uso desse agente terapêutico deve ser limitado ao contexto de um ensaio clínico até que mais evidências estejam disponíveis.[42]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 d e 1 1 critérios foram contemplados e um não é aplicável, uma vez que o acompanhamento foi completo. Contudo, deve-se apontar a natureza retrospectiva do estudo. Os autores relatam diferentes doses de tocilizumabe administradas aos pacientes, e que alguns deles podem ter recebido uma subdosagem. Além disso, os próprios autores apontam como limitação adicional o reduzido tamanho amostral.

VÁRIOS MEDICAMENTOS (ARBIDOL, HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, FAVIPIRAVIR, REMDESIVIR, LOPINAVIR, DANOPREVIR, RITONAVIR, CORTICOSTEROIDES, IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA, SILTUXIMABE, TOCILIZUMABE E MEPLAZUMABE)

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *INGLATERRA*

O objetivo desta revisão foi identificar tratamentos para COVID-19 e o papel dos imunomoduladores e antivirais no manejo da doença. Foram pesquisadas as seguintes fontes de dados: PubMed, bioRxiv. org e medRxiv.org, estudo adicionais foram identificados por meio do método de bola de neve aplicado às referências de documentos recuperados, e por pesquisa direcionada subsequente para nomes de drogas. Foram selecionados estudos do tipo série de casos ou ensaios clínicos randomizados, em qualquer idioma, publicados no período de 18 de dezembro de 2019 a 18 de abril de 2020. Após aplicação dos critérios de inclusão, foram identificados 29 estudos, sendo 19 deles sobre tratamentos antivirais e 7 sobre imunomoduladores. O número total de pacientes expostos a drogas experimentais foi de 2.304, sendo 56,16% do sexo masculino. Sobre os antivirais, três são direcionados a entrada viral (Arbidol, hidroxicloroquina e cloroquina), dois direcionados as polimerases virais (Favipiravir, Remdesivir), três inibidores de protease (Lopinavir, Danoprevir, Ritonavir) e um de plasma convalescente. Favipiravir não mostrou evidência de melhora da recuperação clínica no dia sete, em comparação com Arbidol. Dois ECRs com hidroxicloroquina foram incluídos, em um deles houve melhora no tempo para recuperação clínica, e o segundo não mostrou melhora em seu resultado primário- taxa de conversão negativa de 28 dias. Os estudos com cloroquina foram interrompidos devido a sua toxicidade. Dois ECRs foram realizados para Lopinavir/ Ritonavir, nenhum deles mostrou melhora nas medidas de desfecho primário ou secundário, e a toxicidade foi significativa. Uma coorte retrospectiva sugeriu eficácia do Remdesivir, porém a maioria dos pacientes recebeu ventilação invasiva, 47% tiveram alta, 13% morreram, e 60% tiveram evento adverso. Os tratamentos imunomoduladores foram corticosteroides e imunoglobulina intravenosa (IGIV), siltuximabe, tocilizumabe e meplazumabe. A mortalidade em 28 e 60 dias não melhorou com o tratamento IGIV; a análise de subgrupo com pacientes críticos sugeriu redução da mortalidade em 28 dias. Dois estudos demonstram que os corticosteroides não apresentam benefícios na eliminação viral, resolução dos sintomas ou mortalidade, sendo que o maior deles sugeriu que doses maiores de esteroides foram significativamente associadas a um risco elevado de mortalidade. O siltuximabe demonstrou melhora clínica em 33% dos participantes, o tocilizumabe reduziu os requisitos de ventilação mecânica e necessidade de admissão na UTI. Os autores concluíram que, até o momento, nenhum ensaio clínico de alta qualidade identificou tratamentos eficazes contra a COVID-19, e que existem muitos estudos promissores com delineamento retrospectivo para tratamentos antivirais e imunomoduladores, porém, seus resultados são difíceis de interpretar devido aos vieses ou ao desenho do ensaio.[43]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 5 de 13 critérios aplicáveis. A pergunta de pesquisa não atendeu ao formato PICO, não foi apresentado o protocolo da revisão, ou risco de viés, os autores apresentaram somente os termos de busca e os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, sem explicar as razões para inclusão dos delineamentos escolhidos para a revisão. A lista de estudos excluídos e suas respectivas justificativas não foram apresentadas. Não foi mencionada análise de risco de viés e fontes de financiamento dos estudos incluídos. Cabe ressaltar ainda que este estudo é pré-impressão, portanto, ainda não foi aprovado para publicação em revista revisada por pares

VÁRIOS MEDICAMENTOS (ESTEROIDES, REMDESIVIR, PLASMA CONVALESCENTE, HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR, RITONAVIR, TOCILIZUMABE E IVERMECTINA)

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Atualmente há uma grande quantidade de dados sendo produzidos a respeito do tratamento para a COVID-19. A interpretação desses dados deve ser feita rapidamente, para que as decisões corretas de tratamento possam ser tomadas com o menor dano possível aos pacientes. Portanto, é necessário que os prescritores recebam rapidamente as evidências de pesquisa mais atualizadas para informar sobre condutas benéficas ou prejudiciais aos pacientes. Deste modo, a Organização Pan-Americana da Saúde vem publicando periodicamente um levantamento das principais evidências de tratamento da COVID-19, para orientar e atualizar os profissionais de saúde para uso da melhor terapia. Mais de 200 opções terapêuticas ou suas combinações estão sendo investigadas em mais 1.700 ensaios clínicos. Neste estudo, os autores avaliaram 46 terapias. O tratamento com esteroides provavelmente é eficaz na redução da mortalidade de pacientes com COVID-19 grave. O tratamento com remdesivir e plasma convalescente também parecem reduzir a mortalidade e o tempo de resolução dos sintomas, embora a certeza das evidências seja baixa. As terapias com hidroxicloroquina, lopinavir e ritonavir não mostram nenhum benefício em termos de redução da mortalidade ou redução do tempo para melhora clínica. Há pouca certeza sobre o uso de tocilizumabe e ivermectina a respeito da melhora clínica de pacientes com COVID-19. A segurança do paciente que sofre com a COVID-19 é uma prioridade chave para melhorar a qualidade dos cuidados na prestação de serviços de saúde. Deste modo, alguns medicamentos devem ser utilizados somente no contexto de ensaios clínicos, e somente eles fornecerão dados confiáveis a respeito do uso de terapias no tratamento da COVID-19.[44]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7 de 16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise). Os autores não mencionam sobre o protocolo de revisão, se as buscas e a extração dos dados foram realizadas por mais de um pesquisador, se artigos foram excluídos e o financiamento dos estudos selecionados. No entanto, trata-se de uma revisão detalhada e com escrita adequada, na qual os autores avaliaram criticamente, por meio de ferramentas de análise, a qualidade dos estudos que servem de orientação para o tratamento da COVID-19.

VÁRIOS MEDICAMENTOS (HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, ARBIDOL, REMDESIVIR, IMUNOGLOBULINA, PLASMA CONVALESCENTE)

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *CHINA*

Nesta revisão sistemática, os autores procuraram resumir as evidências disponíveis sobre a eficácia e segurança dos agentes antivirais atualmente em uso para o tratamento da COVID-19. Para tal, realizaram buscas até 22 de junho de 2020, em bases de dados online, como EMBASE, Pubmed, Web of Science, MedRxiv, Biorxiv e China National Knowledge Infrastructure, no intuito de selecionar estudos clínicos relatando a eficácia e segurança dos agentes antivirais, como hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina (CQ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), arbidol, remdesivir, imunoglobulina, plasma convalescente (PC) e medicina chinesa, utilizados no tratamento de pacientes adultos com COVID-19. Como resultados, os autores informaram que um total de 42 estudos foram incluídos nas análises. A HCQ não foi associada à incidência de óbito (razão de risco (RR) = 1,08; IC 95% 0,81–1,44) e casos graves (RR = 1,05; IC 95% 0,61–1,81). Os pacientes tratados com HCQ obtiveram poucos benefícios em relação à depuração do RNA viral e eram mais propensos a ter reações adversas. O tratamento com HCQ pode encurtar o tempo de recuperação da temperatura corporal (diferença da média ponderada =-1,04; IC 95%-1,64 a-0,45). Os agentes Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (RR = 0,90; IC 95% 0,76 a 1,07) e Arbidol (RR = 1,09; IC 95% 0,92 a 1,29) não foram associados à taxa de conversão negativa. A medicina ocidental chinesa integrativa aliviou os sintomas clínicos e diminuiu a incidência de casos graves (RR = 0,38; IC 95% 0,25 a 0,59). O tratamento com remdesivir reduziu a taxa de mortalidade em 14 dias nos pacientes com COVID-19 grave (RR = 0,64; IC 95% 0,44 a 0,94). O plasma convalescente (CP) tendeu a aumentar a taxa de conversão negativa (RR = 2,47; IC 95% 1,70 a 3,57). Diante dos achados, os autores concluíram que HCQ, LPV/r e Arbidol trazem poucos benefícios no tratamento de pacientes com COVID-19. Alegam que a medicina integrativa chinês-ocidental melhorou os sintomas clínicos de pacientes com COVID-19, e que o remdesivir e PC podem ser tratamentos potenciais para pacientes com COVID-19 grave. Por fim, defendem que ensaios clínicos randomizados em grande escala são necessários para validar as conclusões apresentadas.[45]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 9 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a pergunta da pesquisa não incluiu todos os componentes do acrônimo PICOS; não fica claro se foram selecionados artigos onde as intervenções foram comparadas a grupos controle; os critérios para a utilização de uma estratégia abrangente de busca foram parcialmente atendidos, os autores não forneceram uma lista de estudos excluídos, nem justificaram as exclusões; não há informação sobre o financiamento dos estudos incluídos; os autores não levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão; não há discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão; por fim, trata-se de um estudo que ainda não foi avaliado por pares.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

VÁRIOS MEDICAMENTOS (HIDROXICLOROQUINA, CLOROQUINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, DARUNAVIR/ COBICISTATE, REMDESEVIR, AZITROMICINA)

COORTE RETROSPECTIVA \ ITÁLIA

De acordo com os autores deste estudo observacional, muitos dos medicamentos identificados para tratar a COVID-19 podem estar relacionados com o prolongamento do intervalo QTc e suas consequências. Neste sentido, os pesquisadores conduziram um estudo de coorte retrospectivo e multicêntrico, onde 196 pacientes hospitalizados com a COVID-19, porém não internados em UTI, foram incluídos, entre 19 de março a 1 de maio, e tiveram seus dados clínicos relevantes coletados digitalmente. O objetivo desta coorte foi investigar a incidência do prolongamento do QTc nesta população de pacientes, avaliando a correlação potencial entre as medicações utilizadas, o QTc e seu desfecho, com atenção especial aos eventos arrítmicos. Os pacientes incluídos no estudo receberam, dentre outros medicamentos, hidroxicloroquina (HCQ), cloroquina, lopinavir/ ritonavir, darunavir/cobicistate, remdesevir, e azitromicina. O desfecho primário avaliado foi a incidência do prolongamento do QTC ≥ 500 ms, e os principais desfechos secundários foram a capacidade do escore de Tisdale de prever o risco de prolongamento do QTc e a incidência de arritmias ventriculares e mortes súbitas. Como resultados, os autores informaram que, dos 196 pacientes analisados, 20 (10,2%) atingiram um QTc ≥ 500 ms. Foi observado que o QTc aumentou significativamente durante a hospitalização em todos os grupos analisados- HCQ, azitromicina, antivirais (darunavir/ritonavir, ritonavir/lopinavir)- em um valor mediano de cerca de 440 ms (IQR 430–460 ms; $p < 0,05$) em todos os grupos. Além disso, os autores destacaram que o maior aumento nos valores de QT foi observado no grupo de pacientes tratados com HCQ mais terapia antiviral (valor médio 440 ms, IQR 422–460 ms, $p < 0,0001$). Pacientes com QTc ≥ 500 ms eram significativamente mais velhos (66,7 ± 14,65 *vs.* 76,6 ± 8,77 anos p: 0,004), com maior pontuação no escore de Tisdale (baixo, 56 (31,8%) *vs.* 0; intermediário, 95 (54,0%) *vs.* 14 (70,0%); alto, 25 (14,2%) *vs.* 6 (30,0%); p: 0,007) e com valores laboratoriais de prognóstico mais elevados (dímero-D 1819 ± 2815 *vs.* 11486 ± 38554 ng/ml p: 0,010; peptídeo natriurético cerebral 212,5 ± 288,4 *vs.* 951,3 ± 816,7 pg/ml $p < 0,001$; procalcitonina 0,27 ± 0,74 *vs.* 1,33 ± 4,04 ng/ml p: 0,003). Após uma análise multivariada, o escore de Tisdale foi capaz de prever um prolongamento do QTc ≥ 500 ms (OR 1.358 IC 95% 1.076–1.714p: 0,010). Vinte e sete (27) pacientes morreram por causa da COVID-19 (13,7%), nenhum apresentou arritmias ventriculares e 2 (1,02%) pacientes com doença cardiovascular concomitante morreram de morte súbita. Os autores concluíram que nesta população, um prolongamento QTc ≥ 500 ms foi observado em uma minoria de pacientes, e nenhuma arritmia fatal suspeita foi observada. Alegam que o escore de Tisdale pode ajudar a prever o prolongamento do QTc. Por fim, sugerem que as terapias experimentais atuais contra a COVID-19 têm um perfil cardiovascular aceitável, mas ressaltam que uma resposta definitiva sobre a segurança e eficácia desses medicamentos experimentais só será possível após a publicação dos resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento.[46]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a falta de informação sobre a duração das terapias com os medicamentos abordados; não há informação sobre todas as posologias, nem sobre o período de acompanhamento dos pacientes. Não fica claro se o seguimento foi completo para todos os participantes incluídos, ou se foram usadas estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento.

VITAMINA C E VITAMINA D

COORTE PROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Neste estudo, os autores objetivaram medir as concentrações séricas de vitamina C e vitamina D em uma coorte prospectiva de pacientes com COVID-19 crítica. Os pacientes tinham uma média de idade de 60,2 (± 17,4) anos e 15 dos 21 eram do sexo masculino. O valor médio de vitamina C foi de 22,2 (± 18,3) umol/L, e de vitamina D (D2 e D3) foi de 22,0 (± 9,5) ng/mL. As concentrações séricas de vitamina C [22,2 (± 18,3) umol/L] e vitamina D2 e D3 [22,0 (± 9,5) ng/mL] estavam baixas na maioria dos pacientes, em comparação com os intervalos normais de vitamina C (17–154 umol /L) e vitamina D (30–100 ng /mL) obtidos no laboratório do hospital de realização do estudo. A resistência à insulina e a obesidade foram prevalentes na coorte, com médias de hemoglobina glicada de 7,6, e índice de massa corporal de 32. Apenas um paciente relatou ser fumante. Dos 21 pacientes com COVID-19 gravemente enfermos, 11 sobreviveram (48% de mortalidade). A idade pareceu ser um preditor de mortalidade da COVID-19. Cada aumento de 10 anos elevou o risco de morte em 2,7 vezes (OR = 2,7, IC 95%: 1,01-5,10; p = 0,0474). Os autores concluíram que idade avançada e baixo nível de vitamina C são fatores de risco co-dependentes para mortalidade da COVID-19. Ademais, como muitos participantes também eram resistentes à insulina ou diabéticos, com sobrepeso ou obesos, esses foram considerados como fatores de risco independentes para concentrações baixas de vitaminas C e D, e para COVID-19.[47]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Não foi possível realizar o recrutamento e a exposição de forma similar entre controles e expostos, por não haver grupo controle. Não houve detecção de fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Os autores também citam que o tamanho amostral é uma importante limitação do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C *et al.* **Safety and immunogenicity of the Ad26. COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604
2. Anderson E J, Rouphael N G, Widge A T, *et al.* **Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults, N Engl J Med, DOI: 10.1056/NEJMoa2028436**
3. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 28 September 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 28/09/2020.
4. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, *et al.* **Vitamin D sufficiency, a serum 25hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection.** PLoS ONE 15(9):e0239799. Doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239799
5. Yuan X, Yi W, Liu B, Tian S, Cao F, Wang R *et al.* **Pulmonary radiological change of COVID-19 patients with 99mTc-MDP treatment.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20054767
6. Ashinyo ME, Duti V, *et al.* **Clinical characteristics, treatment regimen and duration of hospitalization among COVID-19 patients in Ghana: a retrospective cohort study.** African Medical Journal. 2020; 37(1):9. doi: 10.11604/pamj.supp.2020.37.1.25718
7. Salehzadeh F, Pourfarzi F, Ataei S. **The Impact of Colchicine on The COVID-19 Patients: A Clinical Trial Study.** Research Square pre-print database. doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-69374/v1
8. Cheng W, Li Y, Cui L, Chen Y, Shan S, Xiao D, Chen X, Chen Z, Xu A. **Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Front Pharmacol 11:571156. doi: 10.3389/fphar.2020.571156
9. Ding C, Feng X, Chen Y, *et al.* **Effect of Corticosteroid Therapy on the Duration of SARS-CoV-2 Clearance in Patients with Mild COVID-19: A Retrospective Cohort Study.** Infect Dis Ther (2020). https://doi.org/10.1007/s40121-020-00337-y
10. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, *et al.* **Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicenter study, Clinical Microbiology and Infection, https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.014.**
11. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, *et al.* **for the OPENSAFELY Collaborative.** 2020. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform. Lancet Respir Med doi: https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30415-X
12. Sethia R, Prasad M, Mahapatra SJ, *et al.* **Efficacy of Famotidine for COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis.** MedRxiv preprint Doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.28.20203463
13. Freedberg D E, Conigliaro J, Wang T C, *et al.* **Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study, Gastroenterology 2020;159:1129–1131, https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053**
14. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. **Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis.** Virol J. 2020 Sep 24;17(1):141. doi: 10.1186/s12985-020-01412-z.

15. García-Albéniz X, del Amo J, *et al.* **Brief communication: A meta-analysis of randomized trials of hydroxychloroquine for the prevention of COVID-19, 2020.** https://doi.org/10.1101/2020.09.29.20203869
16. Ladapo J A, McKinnon J E, McCullough P A, Risch H A.**, Randomized Controlled Trials of Early Ambulatory Hydroxychloroquine in the Prevention of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: Meta-Analysis, medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.09.30.20204693.**
17. Abella B S, Jolkovsky E L, Biney B T, *et al.***, Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs.** Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers A Randomized Clinical Trial, JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319, Published online September 30, 2020.
18. Kamran SM, Mirza H, Naseem BA, *et al.* **Clearing the fog: Is HCQ effective in reducing COVID-19 progression: A randomized controlled trial.** MedRxiv (2020). Doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20165365
19. Ulrich R J, Troxel A B, Carmody E, *et al.***, Treating Covid-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind, Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients, Open Forum Infectious Diseases, ofaa446, https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa446**
20. Gasperetti A, Biffi M, Duru F, *et al.* **Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings.** Europace (2020) 0, 1–9. Doi:10.1093/europace/euaa216
21. Ayerbe L, Risco-Risco C, Ayis S. **The association of treatment with hydroxychloroquine and hospital mortality in COVID-19 patients, Internal and Emergency Medicine https://doi.org/10.1007/s11739-020-02505-x**
22. C C Prodromos, T Rumschlag and T Perchyk. **Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review.** New Microbe and New Infect 2020; 37, https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100747
23. A Bernardini, G Ciconte, G Negro, *et al.* **Assessing QT interval in COVID-19 patients: Safety of Hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen, International Journal of Cardiology (2020), https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.038**
24. Lammers AJJ, Brohet RM, Theunissen REP, *et al.***, Early Hydroxychloroquine but not Chloroquine use reduces ICU admission in COVID-19 patients, International Journal of Infectious Diseases (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1460**
25. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, *et al.* **Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients.** Clinical Microbiology and Infection 26 (2020) 1259.e5e1259.e7. Doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.003
26. Patoulias D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Kalogirou MS, Doumas M. **Renin-Angiotensin System Inhibitors and COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis.** Evidence for Significant Geographical Disparities. Curr Hypertens Rep. 2020 Sep 10;22(11):90. doi: 10.1007/s11906-020-01101-w.
27. Desai A, Voza G, Paiardi S, *et al.* **The role of anti-hypertensive treatment, comorbidities and early introduction of LMWH in the setting of COVID-19: A retrospective, observational study in Northern Italy.** International Journal of Cardiology (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.062
28. Fu W, Liu Y, Hu H, Cheng X, Liu P, Song Z, *et al.* **An open-label, randomized trial of the combination of IFN-k plus TFF2 with standard care in the treatment of patients with moderate COVID-19.** E Clinical Medicine 000 (2020) 100547. doi: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100547

29. Li C, Luo F, Liu C, Xiong N, Xu Z, Zhang W, Yang M, *et al.* **Engineered interferon alpha effectively improves clinical outcomes of COVID-19 patients.** Research Square pre-prints. doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-65224/v1
30. Podder CS, Chowdhury N, *et al.* **Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study.** IMC J Med Sci 2020; 14(2): 002
31. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, Akbar SMF. **Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19.** Archivos de Bronconeumologia (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.08.007
32. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim R, *et al.* **A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID19 patients.** Research Square (2020). Doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1
33. Gao Y, Liu T, *et al.* **Risk of metformin in type 2 diabetes patients with COVID-19: a preliminary retrospective report.** Clinical and Translational Science (2020) doi: 10.1111/CTS.12897
34. Ramin Hamidi Farahani, Reza Mosaed, Amir Nezami-Asl, Mohsen chamanara, Saeed Soleiman-Meigooni, Shahab Kalantar, Mojtaba Yousefi zoshk, Ebad Shiri Malekabad, Ebrahim Hazrati. **Evaluation of the Efficacy of Methylprednisolone Pulse Therapy in Treatment of Covid-19 Adult Patients with Severe Respiratory Failure: Randomized, Clinical Trial.** DOI: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-66909/v1.
35. Huang YQ, Tang SQ, *et al.* **Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia: results of a randomized, open-labeled prospective study.** Chin Med J (Engl). 2020. 133(9):1132-1134. doi: 10.1097/CM9.0000000000000790
36. Solerte SB, D'Addio F, *et al.* **Sitagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study.** Diabetes Care. 2020, https://doi.org/10.2337/dc20-1521
37. Delgado-Enciso I, Paz-Garcia J, Barajas-Saucedo CE, *et al.* **Patient-Reported Health Outcomes After Treatment of COVID-19 with Nebulized and/or Intravenous Neutral Electrolyzed Saline Combined with Usual Medical Care Versus Usual Medical care alone: A Randomized, Open-Label, Controlled Trial.** Research Square (2020). Doi: https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-68403/v1
38. Lemos ACB, Espírito Santo DA, *et al.* **Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID).** Trombosis Research (2020) doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026
39. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. **Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy.** J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
40. Pierre F, Alessandro C, Helia R-E, *et al.* **Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines, Swiss Med Wkly.** 2020;150:w2030, doi:10.4414/smw.2020.20301
41. Ionescu F, Grasso-Knight G, Castillo E, *et al.* **Therapeutic Anticoagulation Delays Death in COVID-19 Patients: Cross-Sectional Analysis of a Prospective Cohort.** TH Open Vol. 4 No. 3/2020. Doi: https://doi.org/10.1055/s-0040-1716721.
42. Tsai A, Diawara O, Nahass RG, Brunetti L. **2020.** Impact of tocilizumab administration on mortality in severe COVID-19. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.30.20114959

43. Hill, T, Baker, M, Isherwood, L & Lee, L Y. **Comprehensive Systematic Review to Identify putative COVID-19 Treatments: Roles for Immunomodulator and Antiviral Treatments.** medRxiv 2020.08.13.20174060 (2020) doi:10.1101/2020.08.13.20174060.

44. Organização Pan-Americana de Saúde. **Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews.** Review, September 22, 2020. Doi: https://iris.paho.org/handle/10665.2/52097

45. Wang M, Wu T, Zuo Z, *et al.* **Evaluation of current medical approaches for COVID-19: a systematic review and meta-analysis, BMJ Supportive & Palliative Care Epub ahead of print: [29/09/2020].** doi:10.1136/bmjspcare-2020-002554

46. Hill, T, Baker, M, Isherwood, L & Lee, L Y. **Comprehensive Systematic Review to Identify putative COVID-19 Treatments: Roles for Immunomodulator and Antiviral Treatments.** medRxiv 2020.08.13.20174060 (2020) doi:10.1101/2020.08.13.20174060.

47. Bianco M, Biolè C A, Campagnuolo S, *et al.*, **COVID-19 therapies and their impact on QT interval prolongation: A multicentre retrospective study on 196 patients.** IJC Heart & Vasculature 30 (2020) https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100637

48. Arvinte C, Singh M, Marik PE. **Serum levels of Vitamin C and Vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020.** A Pilot Study. MEDIDD 100064. Doi: https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100064

49. Brasil. **Ministério da Saúde.** Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 43: página 1-página 102.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe semanal de evidências:** COVID-19: n. 005: busca realizada entre 25 de setembro e 1º de outubro de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04564716/ Bielorússia	Imunoterapia	Gam-COVID-Vac	Placebo	Ainda não recurtando	25 de Setembro de 2020	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation|RDIF (Russian Direct Investment Fund)|CRO: iPharma
2	NCT04565249/País não divulgado	Antifibrótico	PLN-74809	Placebo	Ainda não recurtando	25 de Setembro de 2020	Pliant Therapeutics, Inc.
3	NCT04565379/ Romênia	Imunoterapia	NuSepin®	Placebo	Recrutando	25 de Setembro de 2020	Shaperon
4	NCT04565392/EUA	Antiácido	Famotidina	Sem comparador	Ainda não recurtando	25 de Setembro de 2020	drpykessupplements.com
5	NCT04565197/ Paquistão	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ativo, não recrutando	25 de Setembro de 2020	Lahore General Hospital
6	NCT04564040/ Alemanha	Antineoplásico	Acalabrutinibe	Sem comparador	Ainda não recurtando	25 de Setembro de 2020	AstraZeneca|Parexel
7	NCT04567173/Filipinas	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	28 de Setembro de 2020	University of the Philippines
8	NCT04566770/China	Imunoterapia	Vacina vetor de adenovírus 5	Placebo	Recrutando	28 de Setembro de 2020	CanSino Biologics Inc.|Beijing Institute of Biotechnology|Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
9	NCT04566276/ Tailândia	Imunoterapia	vacina de mRNA ChulaCov19	Sem comparador	Ainda não recrutando	28 de Setembro de 2020	Chulalongkorn University|Center of Excellence in Vaccine Research and Development, Chulalongkorn University|Center of Excellence for Vaccine Trial (Vaccine Trial Centre), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University|Chula Clinical Research Center (ChulaCRC), Faculty of Medicine, Chulalongkorn University
10	NCT04568031/Japão	Imunoterapia	vacina ChadOx1 (AZD1222)	Placebo	Recrutando	29 de Setembro de 2020	AstraZeneca|Iqvia Pty Ltd
11	NCT04569188/Itália	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Completo	29 de Setembro de 2020	Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Mantova
12	NCT04567810/Austrália	Imunoterapia	anti-SARS-CoV-2 IgY	Placebo	Recrutando	29 de Setembro de 2020	Stanford University
13	NCT04568863/Espanha	Anti-inflamatório	Melatonina	Placebo	Recrutando	29 de Setembro de 2020	Pharmamel S.L.|Hospital Universitario La Paz|Instituto de InvestigaciÃ³n Hospital Universitario La Paz
14	NCT04568876/Itália	Suplemento de dieta	Palmitoiletanolamida	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	29 de Setembro de 2020	Epitech Group SpA|Azienda Ospedaliera "Sant'Andrea"
15	NCT04569227/País não divulgado	Anti-inflamatório	EC-18	Placebo	Ainda não recrutando	29 de Setembro de 2020	Enzychem Lifesciences Corporation

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
16	NCT04568096/País não divulgado	Imunomodulador/ antineoplásico	Trans ácido retinóico aerossolizado; tamoxifeno	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	29 de Setembro de 2020	Kafrelsheikh University
17	NCT04568811/China	Imunoterapia	Vacina vetor de adenovírus 5	Sem comparador	Ativo, não recrutando	29 de Setembro de 2020	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention
18	NCT04569383/ Alemanha	Imunoterapia	Vacina MVA-SARS-2	Sem comparador	Ainda não recrutando	29 de Setembro de 2020	UniversitÃ¤tsklinikum Hamburg-Eppendorf|German Center for Infection Research|Philipps University Marburg Medical Center|Ludwig-Maximilians-University of Munich
19	NCT04570449/EUA	Antidepressivo	Fluoxetina	Placebo	Ainda não recrutando	30 de Setembro de 2020	Milton S. Hershey Medical Center
20	NCT04570501/EUA	Produto biológico	Angiotensina (1-7)	Placebo	Ainda não recrutando	30 de Setembro de 2020	Stanford University
21	NCT04569877/ Alemanha	Imunomodulador	Molgramostim	Placebo	Recrutando	30 de Setembro de 2020	University of Giessen
22	NCT04570397/EUA	Outros produtos não enquadrados em classe terapêutica específica	Ravulizumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	30 de Setembro de 2020	Brigham and Women's Hospital

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
23	NCT04570254/Mexico	suplemento de dieta; anti-inflamatório; expectorante; vasodilatador	vitaminas C e E; melatonina, n-acetilcisteína, pentoxifilina	Tratamento padrão	Ativo, não recrutando	30 de Setembro de 2020	Unidad Temporal COVID-19 en Centro Citibanamex|Instituto Nacional de Cardiologia Ignacio Chavez|Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran
24	NCT04569825/Iraque	Anti-inflamatório	Ophtamesone	Sem comparador	Recrutando	30 de Setembro de 2020	University Of Anbar
25	NCT04570384/EUA	Vitaminas e suplementos minerais	L-citrulina	Placebo	Ainda não recrutando	30 de Setembro de 2020	Asklepion Pharmaceuticals, LLC
26	NCT04569786/País não divulgado	Imunoterapia	vacina V590	Placebo	Ainda não recrutando	30 de Setembro de 2020	Merck Sharp & Dohme Corp.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo Ml42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho
159	15/08/20	Uso de plasma de pacientes convalescentes para tratamento de pacientes graves com diagnóstico de COVID-19.	Oncolog Clínica de Tratamento e Pesquisa em Hematologia e Oncologia LTDA.
160	15/08/20	Ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) em pacientes hospitalizados por COVID-19.	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- FM/UFMG
161	15/08/20	Sevoflurano versus sedação intravenosa em pacientes com COVID-19: um ensaio clínico randomizado.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
162	15/08/20	Prevenção da complicação cardíaca da COVID-19 com terapia precoce da síndrome coronariana aguda: estudo randomizado controlado	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- SP
163	15/08/20	Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 ESTUDO COMPVID.	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais- Fhemig
164	15/08/20	Terapia antisenso no bloqueio da via calicreína-cinina na COVID-19: Estudo ASKCOV.	Associação Beneficente Síria- São Paulo- SP
165	15/08/20	Um estudo multicêntrico da infecção por SARS-CoV-2 em crianças com câncer, imunodeficiência ou após transplante de células-tronco.	Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer- GRAACC
166	22/08/20	D822FC00005- Estudo Aberto, de Múltiplas Doses para Avaliar a Farmacocinética, e a Segurança e Tolerabilidade de Suspensão de Acalabrutinibe Administrada Via Tubo Nasogástrico, Coadministrado Com um Inibidor da Bomba de Prótons, em Participantes Hospitalizados com COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo- USP/ HCFMRP.
167	22/08/20	Óxido Nítrico Inalado Para Tratamento de Infecção por SARS-CoV-2: um ensaio clínico aberto, paralelo, multicêntrico e randomizado	União Brasileira de Educação e Assistência UBEA.
168	22/08/20	Papel da revacinação com BCG na proteção de profissionais de saúde contra a COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz RJ.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
169	22/08/20	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg, administrada três vezes ao dia, no tratamento de participantes adultos diagnosticados com COVID-19 com sintomas leves em condição domiciliar/ambulatorial atendidos no sistema de saúde público do município de Mesquita- RJ	Secretaria de Municipal de Saúde de Mesquita SEMUS.
170	29/08/20	Efeito dos probióticos orais Streptococcus salivarius K12 e Lactobacillus brevis CD2 nos desfechos clínicos de pacientes com Covid-19 tratados em unidade de terapia intensiva: um ensaio clínico randomizado.	Universidade de Passo Fundo- FUPF
171	29/08/20	Avaliação de rivaroxabana versus tratamento padrão em pacientes clinicamente doentes com COVID-19 na redução do risco de tromboembolismo venoso pós-alta (O estudo MICHELLE).	Hospital e Maternidade Christóvão da Gama (HMCG).
172	29/08/20	Protocolo CDFV890D12201- Estudo de Fase 2, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de DFV890 para o tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 que apresentam pneumonia decorrente da COVID-19 e comprometimento da função respiratória.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
173	29/08/20	CNTO136COV2001: Estudo de Fase 2, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Eficácia e Segurança de Sirucumabe na COVID-19 Crítica ou Grave Confirmada.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
174	29/08/20	Estudo de fase 2 a 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de desenho adaptativo para avaliar a segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica do bio101 na prevenção da deterioração respiratória em pacientes hospitalizados por pneumonia relacionada à COVID-19, em estágio grave. Protocolo BIO101-CL05.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
175	05/09/20	Implementação do protocolo de acupuntura preventiva para estimular imunidade frente à COVID-19	Centro de Pós-Graduação São Leopoldo Mandic Faculdade de Odontologia/SP
176	05/09/20	Telerreabilitação como alternativa à pandemia COVID-19 e seus efeitos na capacidade funcional, saúde mental e qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: um ensaio clínio randomizado e controlado.	Departamento de Fisioterapia- Universidade Federal de São Carlos- UFSCar

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
177	05/09/20	Opaganib, um Inibidor da Esfingosina Quinase-2 (SK2) em Pneumonia por COVID-19: Um Estudo de Fase 2/3, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo em Sujeitos Adultos Hospitalizados com Pneumonia Grave por SARS-CoV-2 Positivo	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
178	05/09/20	Estudo de fase 1 para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina HDT-301 contra SARS-CoV-2	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial
179	05/09/20	Terapias anticoronavírus (ACT) para impedir a progressão de COVID-19: Estudos Randomizados.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
180	05/09/20	Estudo randomizado, pragmático, multicêntrico, controlado e aberto, avaliando o uso de rivaroxabana em pacientes com COVID-19 leve ou moderado (Estudo CARE)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
181	12/09/2020	Protocolo VAC31518COV3001: Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de Ad26.COV2.S para prevenção da COVID-19 mediada pelo SARS-CoV-2 em adultos com 18 anos de idade ou mais	Prefeitura de Nova Iguaçu- Hospital Geral de Nova Iguaçu
182	19/09/2020	Análise de segurança e eficácia da ivermectina e da colchicina como monoterapias, e da ivermectina em associação com a colchicina no desfecho clínico de pacientes ambulatoriais com COVID-19, no município de Recife, através de consultas presenciais e telemonitoramento clínico	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
183	19/09/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no tratamento COVID-19 no Brasil	Universidade Federal do Acre- UFAC
184	19/09/2020	Inibidor de C1 esterase recombinante humano (conestate alfa) na prevenção da infecção severa por SARS-CoV-2 em participantes hospitalizados com COVID-19: um estudo piloto randomizado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico (PROTECTCOVID-19)	Praxis Pesquisa Medica S/s LTDA
185	19/09/2020	Estudo de fase 1/2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, do TL-895 com o tratamento padrão disponível versus tratamento padrão disponível para tratamento de COVID-19 em participantes com câncer	Associação dos Funcionários Públicos do Estado do Rio Grande do Sul- AFPERGS
186	19/09/2020	The Proxa-AndroCoV Trial	Flávio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
187	19/09/2020	Protocolo 998- Estudo de fase II randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico, para investigar a eficácia e a segurança da trimodulina (BT588) como terapia adicional ao padrão de tratamento em participantes adultos com COVID-19 grave	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP.
188	26/09/20	Efeitos da administração do AP1189, um ativador de vias pro-resolutivas, nas alterações pulmonares de pacientes com COVID-19 e oxigenação comprometida (RESOLVIR)	Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG
189	26/09/20	Estudo Clínico em Duas Etapas para Avaliar a Segurança e a Eficácia do Metotrexato Veiculado em Nanopartículas Lipídicas (LDE-MTX) no Tratamento de Pacientes com COVID-19 de Intensidade Moderada	Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG
190	26/09/20	Estudo de fase 3, randomizado, duplo cego e controlado por placebo da segurança e eficácia de losmapimod em sujeitos adultos que apresentam COVID-19 (ESTUDO LOSVID)	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972